N° d'ordre 756

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

par

Hubert LINARES

1ère **THÈSE :** EMPLOI DE RÉACTIONS THERMIQUES DU TYPE CLAISEN ET DIELS-ALDER POUR LA SYNTHÈSE DE QUELQUES TERPÈNES DE STÉROLS.

2ème **THÈSE :** Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 4 Juin 1962, devant la Commission d'Examen

MM. NORMANT Président

JULIA M... } Examinateurs
RIGAUDY . }

N° d'ordre 756

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

par

Hubert LINARES

1ère **THÈSE :** EMPLOI DE RÉACTIONS THERMIQUES DU TYPE CLAISEN ET DIELS-ALDER POUR LA SYNTHÈSE DE QUELQUES TERPÈNES DE STÉROLS.

2ème **THÈSE :** Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 4 Juin 1962, devant la Commission d'Examen

MM. NORMANT Président

JULIA M... } Examinateurs
RIGAUDY . }

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen ..... ZAMANSKY

G. JULIA	T	Analyse supérieure et algèbre supérieure.
DE BROGLIE	T	Théories physiques.
PRENANT	T	Anatomie et histologie comparées.
GRASSÉ	T	Evolution des êtres organisés.
PRÉVOST	T	Chimie organique.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.
WYART	T	Minéralogie et Cristallogr.
TEISSIER	T	Zoologie.
MANGENOT	T	Biologie végétale (Orsay).
P. AUGER	T	Physique quantique et relativité.
MONNIER	T	Physiologie générale.
PIVETEAU	T	Paléontologie.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).
H. CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).
LAFFITTE	T	Chimie générale.
FAVARD	T	Géométrie supérieure.
COULOMB	T	Physique du Globe.
Mlle COUSIN ..	T	Biologie Animale (S.P.C.N.).
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.
P. DRACH	T	Zoologie.
KASTLER	T	Physique (E.N.S.).
EPHRUSSI	T	Génétique.
RIVIÈRE	T	Géologie S.P.C.N. et sédim.
GAUTHERET	T	Biologie Vég. (P.C.B.).
LUCAS	T	Recherches physiques.
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.
ARNULF	T	Optique appliquée.
M. MORAND ...	T	Physique Enseignement.
SOLEILLET	T	Physique (P.C.B.).
FORTIER	T	Mécanique expérimentale des fluides.
DANJON	T	Astronomie.
PETIT	T	Biologie maritime.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.
GALLIEN	T	Embryologie.
EICHHORN	T	Botanique.
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).
Mlle CAUCHOIS.	T	Chimie physique.
THELLIER	T	Physique du Globe.
L'HÉRITIER	T	Biologie générale (Orsay).
GRIVET	T	Radioélectricité (Orsay).
PONCIN	T	Mécanique générale.
DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.
QUÉLET	T	Chimie organique.
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
CHAMPETIER ..	T	Chimie macromoléculaire.
CUVILLIER	T	Micropaléontologie.
JUNG	T	Pétrographie.
TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.
WIEMANN	T	Chimie organique et structurale.
JACQUINOT	T	Spectroscopie et Physique céleste (Orsay).
VASSY	T	Physique de l'atmosphère.
DESTOUCHES ...	T	Théories physiques.
AMIEL	T	Chimie générale.
HOCART	T	Minéralogie et Cristallogr.
J.-P. MATHIEU .	T	Physique (Optique).
COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.).
MAY	T	Zoologie (Orsay).
CHOQUET	T	Th. des fonct. et Topologie.
FELDMANN	T	Biologie Végétale marine.
GUINIER	T	Physique des solides (Orsay).
JOST	T	Physiologie comparée.
FORTET	T	Calcul des Probabilités et Physique mathématique.
SCHWARTZ	T	Calcul différentiel et intégral.
CHOUARD	T	Physiologie végétale.
MALAVARD	T	Aviation (Techn. aéronaut.).
BRELOT	T	Calcul diff. et intégral.
NORMANT	T	Synthèse organique générale.
BÉNARD	T	Chimie Minérale.
BUVAT	T	Botanique (E.N.S.).
DUGUE	T	Statistiques mathématiques.
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
ULRICH	T	Physiologie végét.
MARÉCHAL	T	Optique théorique et appliquée.
KIRRMANN	T	Théories chimiques.
CHADEFAUD	T	Botanique.
Mlle LE BRETON	T	Physiologie de la nutrition.
SALEM	T	Mathématiques générales.
LELONG	T	Application de l'analyse à la Géométrie.
DEVILLERS	T	Anatomie et Histologie comparées.
EHRESMANN	T	Topologie algébrique.
FRANÇON	T	Physique (S.P.C.N.).
GLANGEAUD	T	Géographie physique et géologie dynamique.
GODEMENT	T	Mathématiques (M.P.C.).
PISOT	T	Tech. Mathém. de la Phys.
E. ROCH	T	Géologie.
SCHATZMANN ..	T	Astrophysique.
TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique.
ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.
LENNUIER	T	Physique (M.G.P.).
RIZET	T	Génétique (Orsay).
ROUTHIER	T	Géologie appliquée.
Mme TONNELAT	T	Physique Théorique.
DIXMIER	T	Mathématiques (M.P.C.).
SOUCHAY	T	Chimie générale.
AIGRAIN	T	Electrotechnique générale.
BRUSSET	T	Chimie systématique.

M. Lévy ..... T Physique théorique des hautes énergies (Orsay).
Mme Chaix ... T Chimie biologique.
Mme Hurel-Py Biologie végétale (P.C.B.).
Piaux ..... T Chimie (M.P.C.).
Brun ..... T Mécan. théorique des Fluides.
Lederer ..... T Chimie biologique.
Mme Dubreil.. T Mathématiques (Agreg.)
Mme Lelong .. T Mathématiques (E.N.S.).
Bellair ..... T Géologie (S.P.C.N.).
Cotte ..... T Physique électricité.
J.-E. Dubois .. T Chimie organique.
Lamotte ..... T Zoologie (E.N.S.).
André Michel . T Chimie minérale (Orsay).
Olmer ..... T Energétique général.
Rouault ..... T Electricité (Orsay).
Gauthier ..... T Mécanique appliquée.
Barchewitz .. T Chimie physique.
Brossel ..... T Physique atomique.
Buser ..... Physiologie comparée.
Camus ..... Physiologie Vég. B.M.P.V.
Castaing ..... T Physique (Orsay).
Curien ..... T Minéralogie et Cristallogr.
Moyse ..... T Physiologie végét. (Orsay).
Noirot ..... Evolution des Etres organ.
Pannetier .... T Chimie générale (Orsay).
Possompes .... T Zoologie.
Pullmann .... T Chimie théorique.
Teillac ..... T Physique nucléaire et Radioactivité (Orsay).
Tonnelat .... Biologie physico-chimique.
Ville ..... T Econométrie.
Willemart ... Chimie (P.C.B.).
Dodé ..... T Chimie (Orsay).
Freymann .... T Recherches physiques.
Guinochet .... T Biol. Vég. S.P.C.N. (Orsay).
Rollet ..... T Chimie (P.C.B.).
Mlle Josien .... T Chimie S.P.C.N.
Chevalley .... T Géométrie algébrique et théorie des groupes.
Arnoult ..... T Electronique (Orsay).
Chapelle .... T Physique (Orsay).
Delange ..... T Mathématiques (Orsay).
Deny ..... T Mathématiques gén. (Orsay).
Germain ..... T Mécanique théorique des fluides.
G. Lucas ..... T Géologie.
Allard ..... T Chimie physique.
Berthelot .... T Physique fondamentale des hautes énergies (Orsay).
Bricart ..... T Météorologie et Physique de l'Atmosphère.
Mme Albe-Fessard Psychophysiologie.
Friedel ..... Physique des solides (Orsay).
M. Julia ..... Etudes des Moléculaires naturelles complexes.
Lender ..... T Biologie animale (S.P.C.N.) (Orsay).
Magat ..... Physico-chimie des rayonnements.
Mlle Quintin .. T Electrochimie.

Monod ..... T Chimie du Métabolisme.
Benoit ..... T Physiologie animale (Orsa
de Possel .... T Analyse numérique.
Charlot ..... T Chimie analytique.
Haissinsky .... T Radiochimie.
Lemée ..... T Physiologie Vég. B.M.P (Orsay).
Guérin ..... T Chimie M.P.C. (Orsay).
M. Chatelet .. Chimie (P.C.B.).
Jean ..... Physique nucléaire (Orsay
Mattler ..... T Physique (S.P.C.N.).
Louis Michel.. Phys. théor. des Htes En (Orsay).
Bergérard .... Zoologie (Orsay).
Bertein ..... Electronique (Orsay).
Bouissières .... Chimie des radioéléme (Orsay).
Mme Couture .. Thermodynamique et Mé nique physique.
Ellenberger .. Géologie appli. sur le ter
Franc ..... Biologie animale (P.C.B.).
Schnell ..... Botanique tropicale (Orsa
Stolkowski ... Physiologie générale.
Acher ..... Chimie biologique (Orsay)
Baudoin ..... Biologie animale P.C.B.
Beaumont .... Biologie animale S.P.C.N.
Blamont ..... Géophysique Ionosphère.
Bourreau .... Botanique.
D. Curie ..... Physique (M.G.P.).
Durand-Delga. Géologie.
Fréon ..... Chimie organique (Orsay)
Heller ..... Physiologie végétale.
Tortrat ..... Calcul des probabilités.
Cailleux ..... Géologie (S.P.C.N.).
Magnan ..... T Physique (S.P.C.N.).
Daudel ..... T Mécanique ondulatoire a à la Chimie théorique et Physique nucléaire.
Mlle Fourcroy. Biologie végétale (S.P.C.N
Mme Choquet-Bruhat .... T Mécan. analytique et Méc céleste.
Mlle Veil .... Physiologie générale.
Lwoff ..... T Microbiologie.
Siestrunck .... T Mécanique physique et ex rimentale.
Lacombe ..... T Métallur. des métaux nuc
Brochard .... T Physique (P.C.B.) (Orsay
Cabannes ..... T Mécanique générale.
Lesieur ..... T Math. (M.P.C.) (Orsay).
Mazet ..... T Mécanique générale (Orsa
Caire ..... Géographie phys. et G dynamique.
Comolet ..... Mécanique des Fluides.
Corabœuf .... Physiologie animale.
Delloue ..... Physique de l'exosphère.
Gorenflot .... Botanique II (Orsay).
Houillon ..... Biologie animale P.C.B.
Jullien J. ..... Chimie P.C.B.
Malgrange ... Tech. math. de la Physic
Olivier ..... Anthropologie.
Nozeran ..... T Botanique II (Orsay).
Blanc-Lapierre. Physique E.N.S. (Orsay).

Secrétaire général ..... R. Poullain

Cette thèse a été poursuivie au laboratoire de Synthèse de Produits Naturels de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, sous la direction de Monsieur le Professeur Marc JULIA; qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude pour les conseils bienveillants qu'il m'a prodigués.-

Ce travail a été dirigé par Monsieur Sylvestre JULIA, qui m'a sans cesse soutenu de ses conseils et de ses encouragements; qu'il reçoive ici mes remerciements et ma sincère reconnaissance.-

Je remercie également Monsieur J.C. BLONDEL, Ingénieur E.N.S.C.P., pour l'aide efficace qu'il m'a apportée dans une partie de ce travail; ainsi que mes camarades du laboratoire pour l'amicale atmosphère qu'ils ont su y créer.-

Enfin ce travail a pu être effectué grâce à l'aide de la Société RHONE-POULENC. Que son Directeur Scientifique, Monsieur le Professeur R. PAUL trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.-

TABLE DES MATIERES

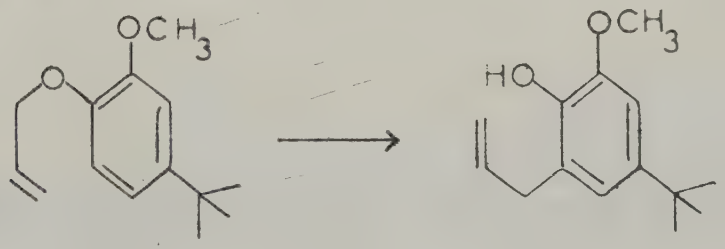
- Introduction . p. 1
- Chapitre I : Quelques transpositions d'éthers allyl vinyliques principalement en série alicyclique p. 6
- Partie Expérimentale p.15
- Chapitre II Nouvelle synthèse d'α et γ cyclohomocitrals substitués, des cétones et des alcools correspondants:
  A/ α cyclo homocitral et cétones apparentées p. 28
- Partie Expérimentale p. 44
- B/ γ cyclo homocitral, cétones et alcools apparentés p. 33
- Partie Expérimentale p. 53
- C/ Méthyl γ cyclo homocitral cétones et alcool apparentés p. 36
- Partie Expérimentale p. 60
- D/Ethoxy γ cyclohomocitral et carbinol apparenté p. 42
- Partie Expérimentale p. 70
- Chapitre III Etude de la transposition de quelques éthers ally vinyliques en série aliphatique p. 7.
- Partie Expérimentale p. 83
- Chapitre IV Addition thermique d'éthers vinyliques à l'acétoxy-3β $\Delta^{5,16}$ prégnadiènone-20 p. 87
- Partie Expérimentale p. 91
- Bibliographie p. 98

INTRODUCTION

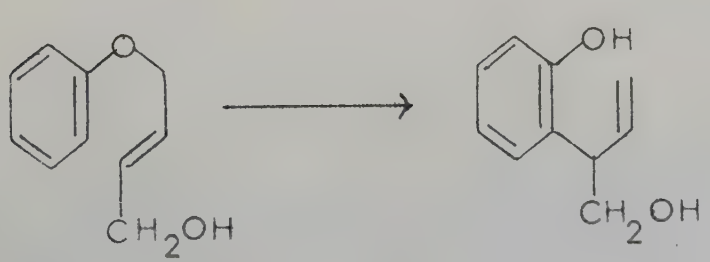
Dans une récente publication (1), l'état des connaissances actuelles sur les réactions de "réorganisation thermique", telles que les transpositions de Claisen, de Cope et de Diels-Alder, a été ainsi résumé par W.Von E. Doering: Les méthodes modernes d'analyse de mécanismes de réactions ont montré que ces transpositions n'étaient pas influencées par aucun catalyseur, étaient peu sensibles au milieu, et ne mettaient en jeu aucun intermédiaire classique tel que carbanions, radicaux libres, ions carboniums ou carbènes.

I - La transposition de Claisen en série aromatique.

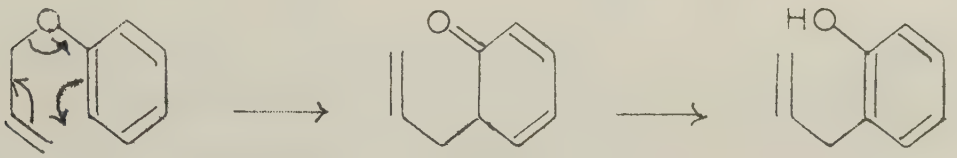
La transposition en série aromatique est l'une des plus connues, une revue générale lui a été consacrée en 1944 par D.S. Tarbell (2). Le principe de la réaction consiste à passer d'un éther phényl-allylique à un phénol substitué, par exemple (3):



La chaîne allylique peut être elle-même substituée (4)

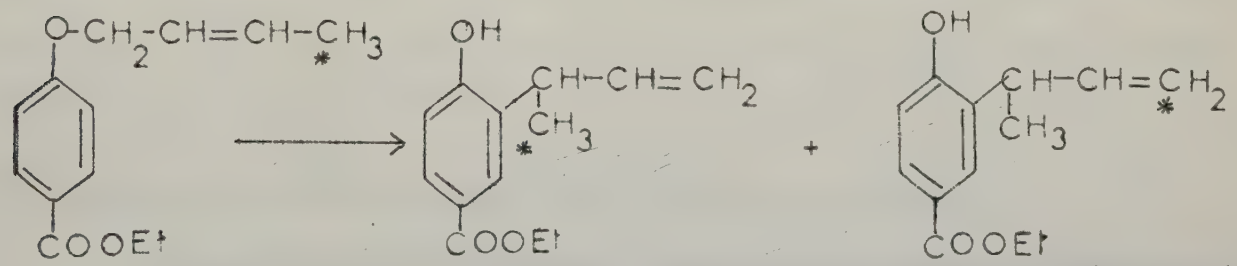


Le fait que, d'une part, la substitution du groupe allyl se fasse avec inversion, et que, d'autre part, la réaction soit intramoléculaire (5) conduit à envisager la réaction thermique selon un mécanisme cyclique avec déplacement électronique concerté, donné le premier par Hurd et Pollack (6).



Des études récentes de cinétique ont appuyé ce mécanisme (7), de plus nous verrons qu'il convient bien à expliquer divers cas en série non aromatique.

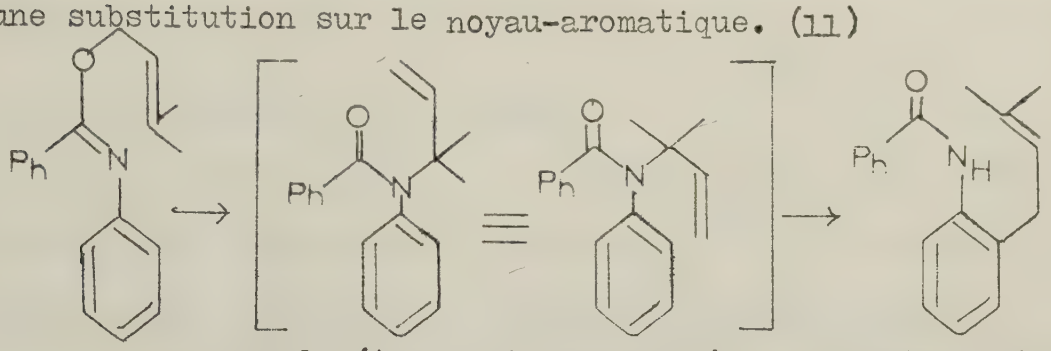
Cependant, un réarrangement anormal, déjà signalé par D.S.Tarbell a été récemment confirmé; l'emploi d'atomes marqués (8) a permis de montrer la présence de 15 % de produit anormal de transposition.



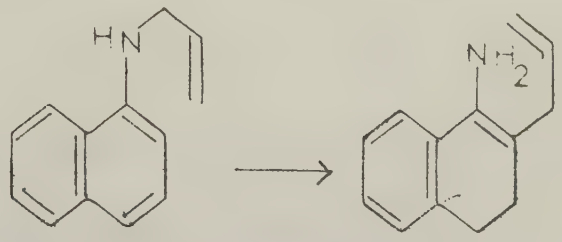
Depuis 1944, de nombreux exemples de la transposition ont été donnés dans littérature (9).

L'article d'"Organic Réactions" présente deux exemples, dans lesquels intervient un atome d'azote, la transposition conduit alors à des amides substituées (10).

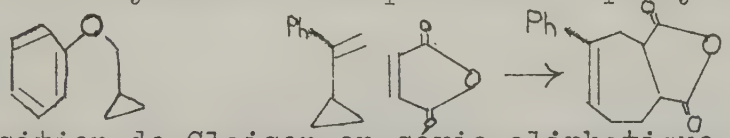
Une seconde transposition peut avoir lieu, et conduire à une substitution sur le noyau-aromatique. (11)



Le seconde étape est analogue à la formation d'amine primaire à partir d'amine allylique: (12)

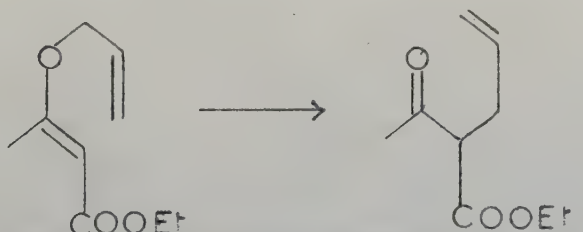


On a essayé de remplacer la double liaison de la chaîne allylique par un noyau cyclopropane. Mais l'éther phényl-cyclopropyl méthylique a été trouvé stable à la chaleur (13). Pourtant on a réussi à faire une synthèse diénique avec le phényl cyclopropyl éthylène (14).



II - <u>La transposition de Claisen en série aliphatique</u>.

Elle fut découverte en 1912 par Claisen (15) en chauffant l'énol éther allylique de l'acétyl acétate d'éthyle avec du chlorure d'ammonium pour obtenir l'allyl acétylacétate d'éthyle.

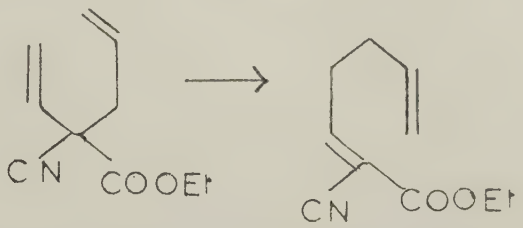


Par la suite, plusieurs exemples de transpositions aliphatiques et alicycliques ont été réalisées, mais beaucoup moins sou-

vent qu'en série aromatique. Dans les premier et troisième chapîtres nous en exposerons les connaissances actuelles.

III - La transposition de Cope.

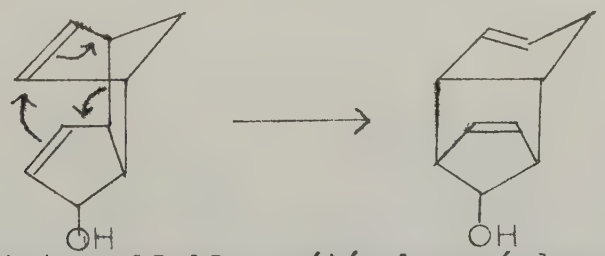
Cette réaction ne met pas en jeu des éthers allyl vinyliques comme précédemment, mais concerne une chaîne carbonée contenant deux doubles liaisons en position 1-5 par exemple:



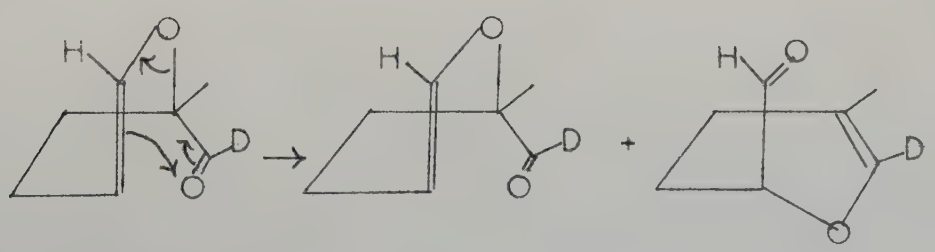
Nous en ferons une revue détaillée dans le troisième chapitre.

IV - La transposition de Diels-Alder.

S.A. Berson et A. REMANICK (16) attirent l'attention sur l'analogie du réarrangement précédent de Cope avec une transposition de Diels Alder observée par Woodward et Katz (17)



Un résultat semblable a été observé dans le cas du chauffage du dimère de la méthacroleine, marqué au deutérium : (18)



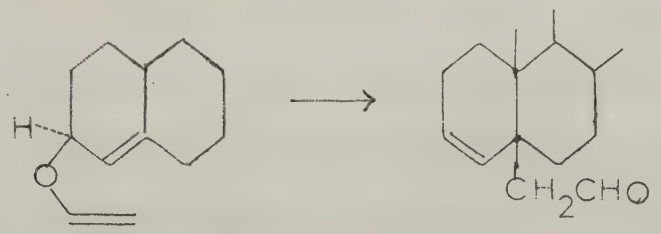
Nous verrons finalement dans le quatrième chapitre quelques cas concernant l'addition thermique des éthers vinyliques aux cétones ou aldéhydes α,β-éthyléniques.-

CHAPITRE I

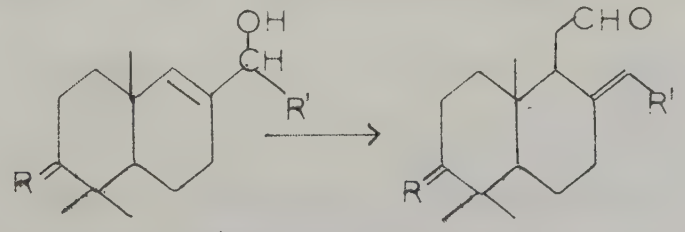
Quelques transpositions d'éthers allyl vinyliques principalement en série alicyclique.

En série alicyclique, les exemples de transposition connus jusqu'à présent sont moins nombreux qu'en série aliphatique. La méthode partant des cétals allyliques a été appliquée à la cyclopentanone et à la cyclohexanone pour donner les cétones correspondantes α allyl substituées (19).

Burgstahler (20) a transposé les vinyl éthers correspondants au cyclohexène-2 ol-1 et au $\Delta^{9,10}$-octalol, il a montré aussi que l'éther vinylique du Δ^{4}-cholestène-3βol conduisait au Δ^{3}-cholestenyl, 5β-acétaldehyde:



Des alcools primaires et secondaires ont été aussi transéthérifiés et transposés, notamment à l'occasion de la synthèse totale de l' α onocérine (21).-



a) R'=H , R=O
b) R'=CH_3, R=H_2

Il nous a paru utile d'étudier quelques exemples simples en série alicyclique afin de mettre au point les conditions.-

Pour commencer nous avons examiné le cas le plus simple, celui du cyclohexényl-méthanol (22) qui a été préparé par la méthode suivante. En condensant selon J Colonge et A. Perrot (23) le chloral avec le cyclohexène en présence de chlorure d'aluminium, on obtient le cyclohexenyl-2 trichloro-1,1,1 éthanol-2 (1) qui est transformé par le propanol en milieu alcalin en acide cyclohexenyl propoxyacétique (2). Une décarboxylation en présence de cuivre, donne l'aldéhyde tétrahydrobenzoïque (3) (24) dont la réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium conduit enfin au cyclohexenyl méthanol (4).

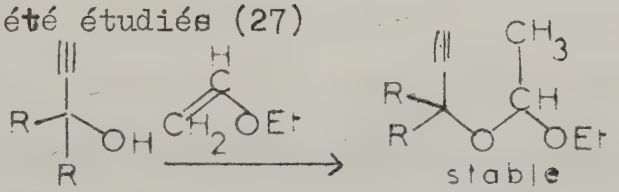
Cet alcool, transéthérifié par l'éther éthyl-vinylique, en présence d'acétate mercurique selon la méthode générale de W.H. Watanabe et L.E. Conlon (25) donne l'éther vinylique correspondant (5). Par chauffage à 185º pendant 2 h. on obtient facilement le (méthylène-2 cyclohexyl-1) acétaldéhyde, (6) bien caractérisé par son spectre infra-rouge.

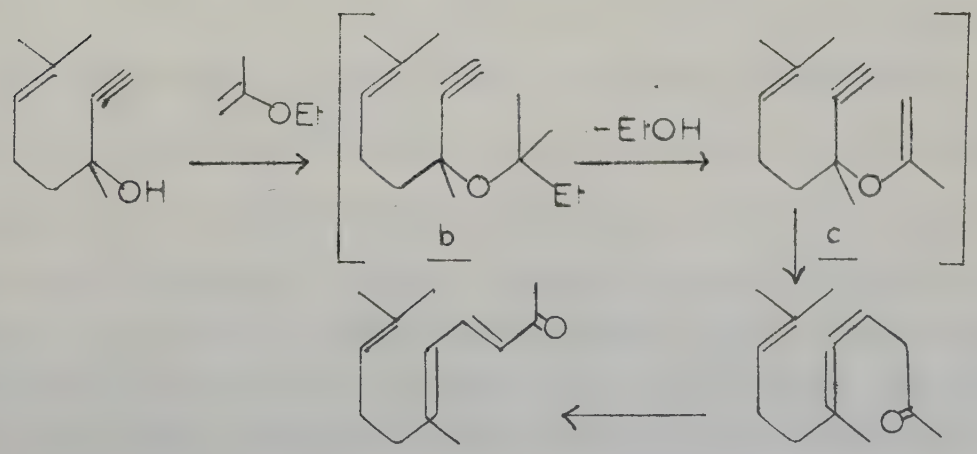
Nous avons ensuite cherché à savoir si la transposition précédente (4) $\longrightarrow$ (6) pouvait s'appliquer à des alcools secondaires du type (7), car à ce moment-là la publication (21b) concernant un alcool secondaire terpénique n'était pas encore parue.

L'éthynyl cyclohexanol est transformé en acétyl-cyclohéxène dont la réduction par le borohydrure double de potassium et de lithium donne l'alcool secondaire (7). Nous avons chauffé l'éther vinylique correspondant (8) pour obtenir l'aldéhyde (9)

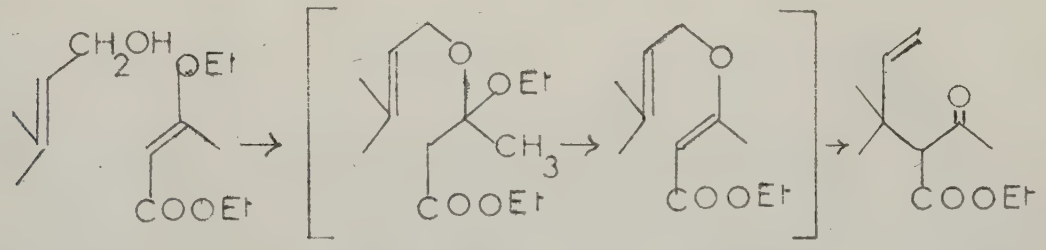
caractérisé par des dérivés cristallisés. Nous n'avons pas cherché à préciser la stéréochimie de la double liaison, car il peut y avoir deux isomères géométriques.

Très récemment, R. Marbet et G. Saucy (26) ont remarqué que des alcools tertiaires acétyléniques condensés avec des éthers énoliques d'aldéhydes, donnaient des acétals mixtes stables à la chaleur, alors que les cétals mixtes provenant d'éthers énoliques de cétones étaient instables. Ces cétals mixtes (b) en effet perdent facilement, par chauffage, une molécule d'alcool et donnent les éthers vinyliques (c) qui sont transposés en cétones alléniques, isomérisables en diénones conjugées. Ces auteurs suisses ont pu ainsi préparer la pseudo ionone à partir de déhydrolinalol et de l'isopropenyl éthyl éther avec 90% de rendement. Cette réaction semble être générale, car un grand nombre d'alcools acétyléniques tertiaires ont été étudiés (27)

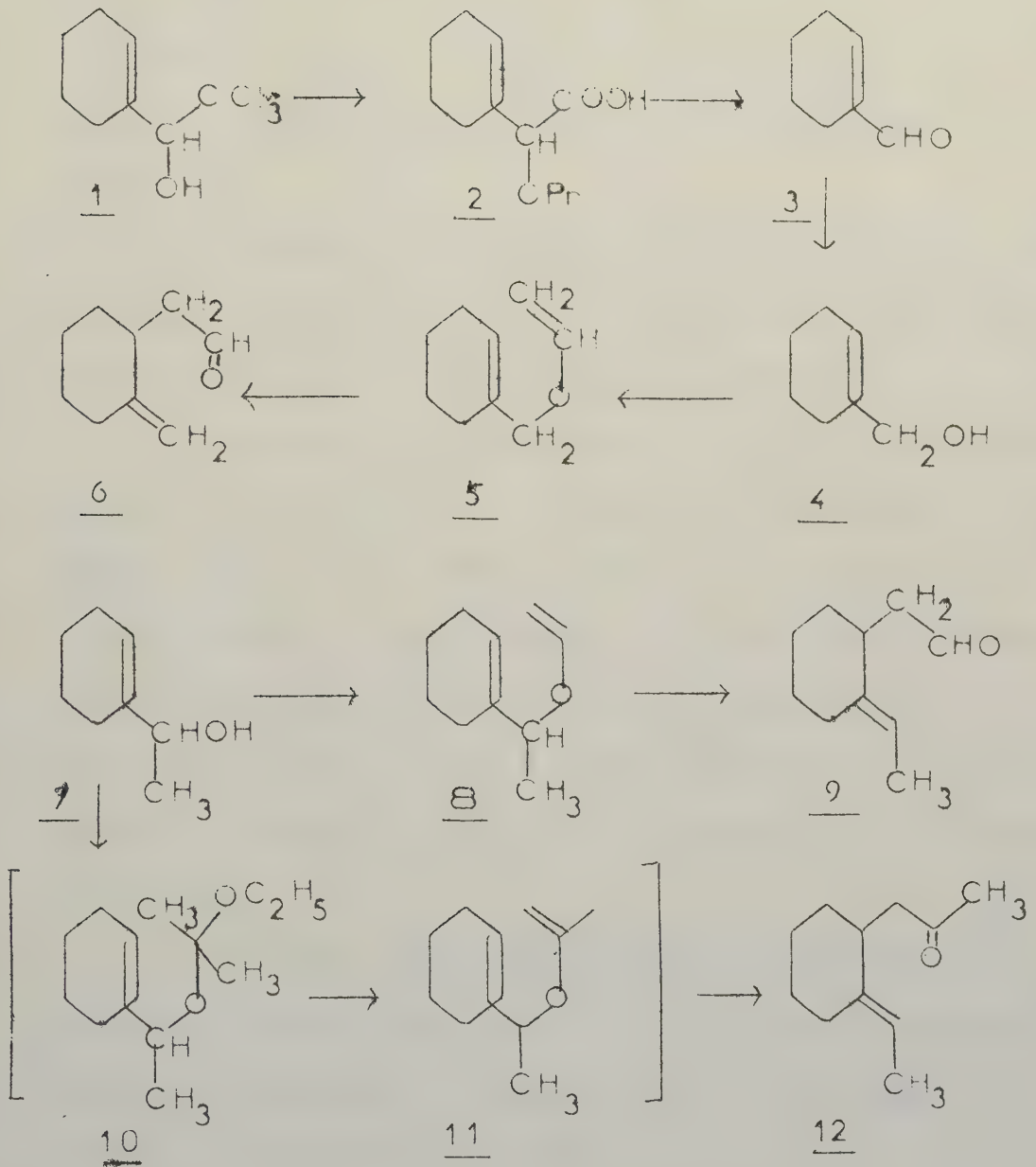




Mais cette réaction de transéthérification par l'isopropenyl éther ne semble pas encore, à notre connaissance, avoir été appliquée à des alcools éthyléniques. Mais on connaît déjà quelques exemples de transéthérification du β-éthoxy crotonate d'éthyle par des alcools allyliques (88a) par exemple (88b):



de qui nous a conduit à faire agir l'éther éthyl isopropénylique en excès sur l'alcool secondaires (7) en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique sec, pensant obtenir d'abord le produit d'addition: le cétal mixte (10), lequel par chauffage devrait perdre facilement une molécule d'alcool. Cette molécule d'alcool serait éliminée de la réaction en réagissant sur l'excès d'éther isopropenyl éthylique, avec formation de diéthoxy-2,2 propane. En même temps, le nouvel éther vinylique (11) serait transposé en cétone (12). L'expérience a vérifié cette hypothèse, car nous avons facilement obtenu la cétone (12). Nous donnerons plus loin d'autres exemples de cette méthode de synthèse de cétones γδ-éthyléniques.


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

La préparation du cyclohexenyl méthanol (4), étudiée plus haut, demande quatre étapes à partir de produits commerciaux. Pour étudier d'autres exemples de transéthérification vinylique, il nous a paru utile de choisir un alcool accessible en série alicyclique.

Le myrténol (17) est particulièrement facile à préparer: par oxydation sélénieuse de l' α-pinène en myrténal (28) puis réduction à l'aide du borohydrure de potassium.

Le myrténol que nous avons employé pour les transpositions, provient d'une essence de térébenthine de Bordeaux, riche en α pinène pur, mais qui contient aussi du β-pinène et de l'α-pinène racémisé. Notre myrténol est partiellement racémisé et est homogène à la chromatographie en phase gazeuse, et ses dérivés cristallisés ne donnent pas de dépression du point de fusion par mélange avec les dérivés correspondants d'un myrténol optiquement pur.

Le myrténol (17) est facilement transéthérifié en éther vinylique correspondant (13). Ce dernier, par chauffage à 180º pendant 75 minutes est transposé en aldéhyde (14), bien caractérisé par un spectre infra-rouge.

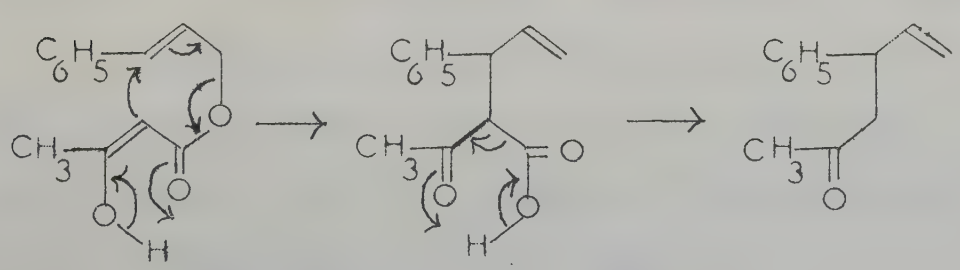
Le myrténol (17) par action d'un excès d'éther éthyl-isopropénylique donne facilement la cétone (21) également bien caractérisée par un spectre IR en accord avec sa structure. Cette préparation de la cétone (21) est plus rapide que celle faisant

intervenir le β-éthoxy crotonate d'éthyle, ce qui donne le cétoester substitué (20). Par saponification et décarboxylation on obtient une cétone (21), dont le spectre I R et la semicarbazone sont identiques à ceux obtenus par la première méthode.-

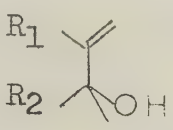
La cétone (21) est réduite par le borohydrure de potassium en alcool (18) dont le spectre I.R. est identique à celui de l'alcool obtenu par action du dérivé de Grignard de l'iodure de méthyle sur l'aldéhyde (14).

Pour comparer les diverses méthodes de préparation de cétones γ,δ-éthyléniques, nous avons essayé la réaction de Caroll qui est bien connue. Cette dernière réaction est généralement satisfaisante dans le cas des alcools tertiaires.

Elle a été découverte par Caroll (29) lors de la transestérification du linalol avec l'acétoacétate d'éthyle, le produit final étant la géranyl acétone, donc une cétone γ,δ-éthylénique. Par la suite les esters allyliques d'acides β-cétoniques ont été préparés soit par cette méthode, soit par condensation avec le dicétène. Le mécanisme a été donné en premier par Kimel et Cope, sur l'exemple de la transposition à partir de l'alcool cinnamique (30):

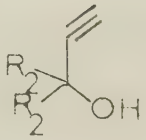


Par la suite un grand nombre d'exemples ont été donnés, à partir d'alcools allyliques tertiaires (31):

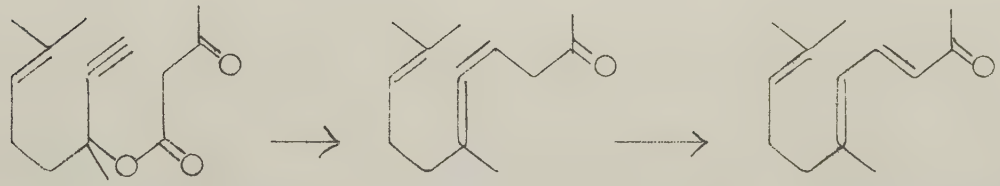


R_1 = H ou méthyle

R_2 = alkyle ou alkényle



Mais cette réaction a été surtout appliquée à des alcools acétyléniques tertiaires (32) car elle permet l'accès aux diénones conjugées et des synthèses de terpènes telle, la pseudoionone.

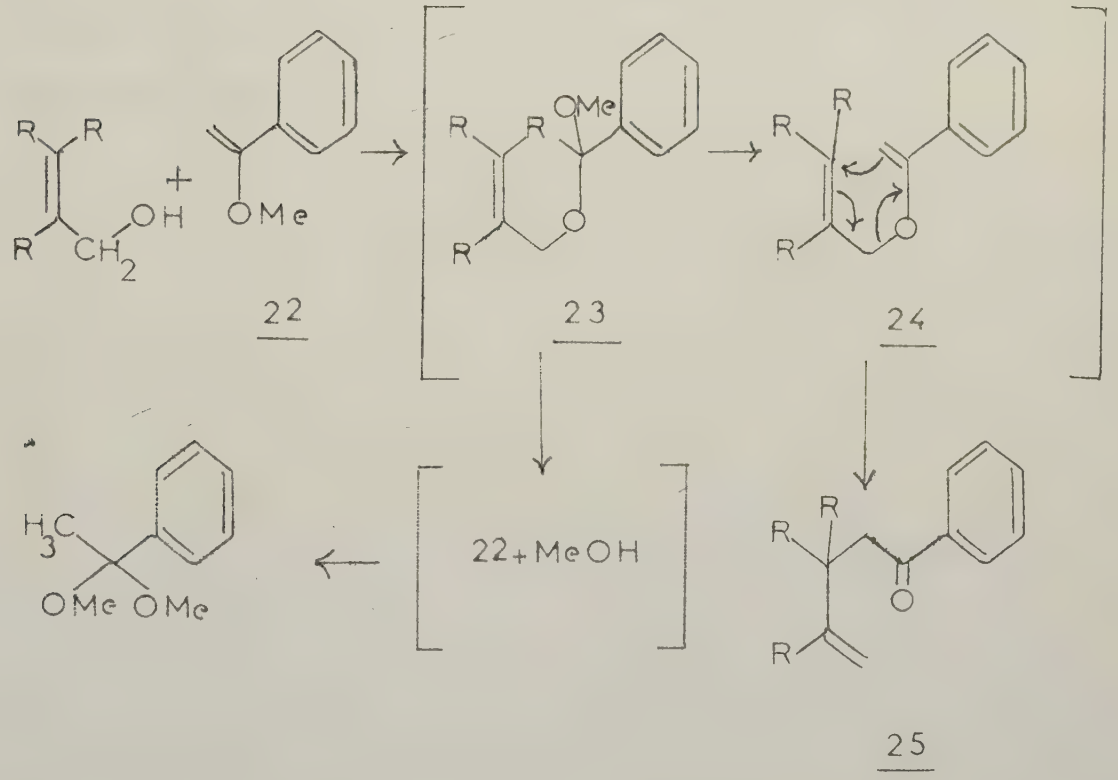


Burgstahler (20) avait déjà remarqué que la réaction de Caroll n'allait pas bien pour certains alcools secondaires du type cyclohexène-2 ol-1. Dans le cas du myrténol, nous avons obtenu l'ester acétylacétique correspondant, dont les essais de transposition n'ont pas donné de résultat satisfaisant.-

Ce qui montre que l'emploi de l'éther isopropényl-éthylique peut devenir une méthode de choix dans les cas où la réaction de Caroll ne convient pas. Il nous a paru utile d'examiner l'application d'autres éthers éthyl vinyliques. Parmi ceux-ci le méthoxy-α, styrène (22) est particulièrement accessible (33).

L'addition acido-catalysée du méthoxy-styrène sur un alcool allylique devrait donner un cétal mixte (23) qui étant instable, devrait perdre une molécule de méthanol pour donner un éther allyl-vinylique (24).

La molécule de méthanol est éliminée de la réaction par l'excès de méthoxy-styrène, ce qui donne le cétal diméthylique de l'acétophénone. L'éther (24) est thermiquement transposé en cétone (25) :



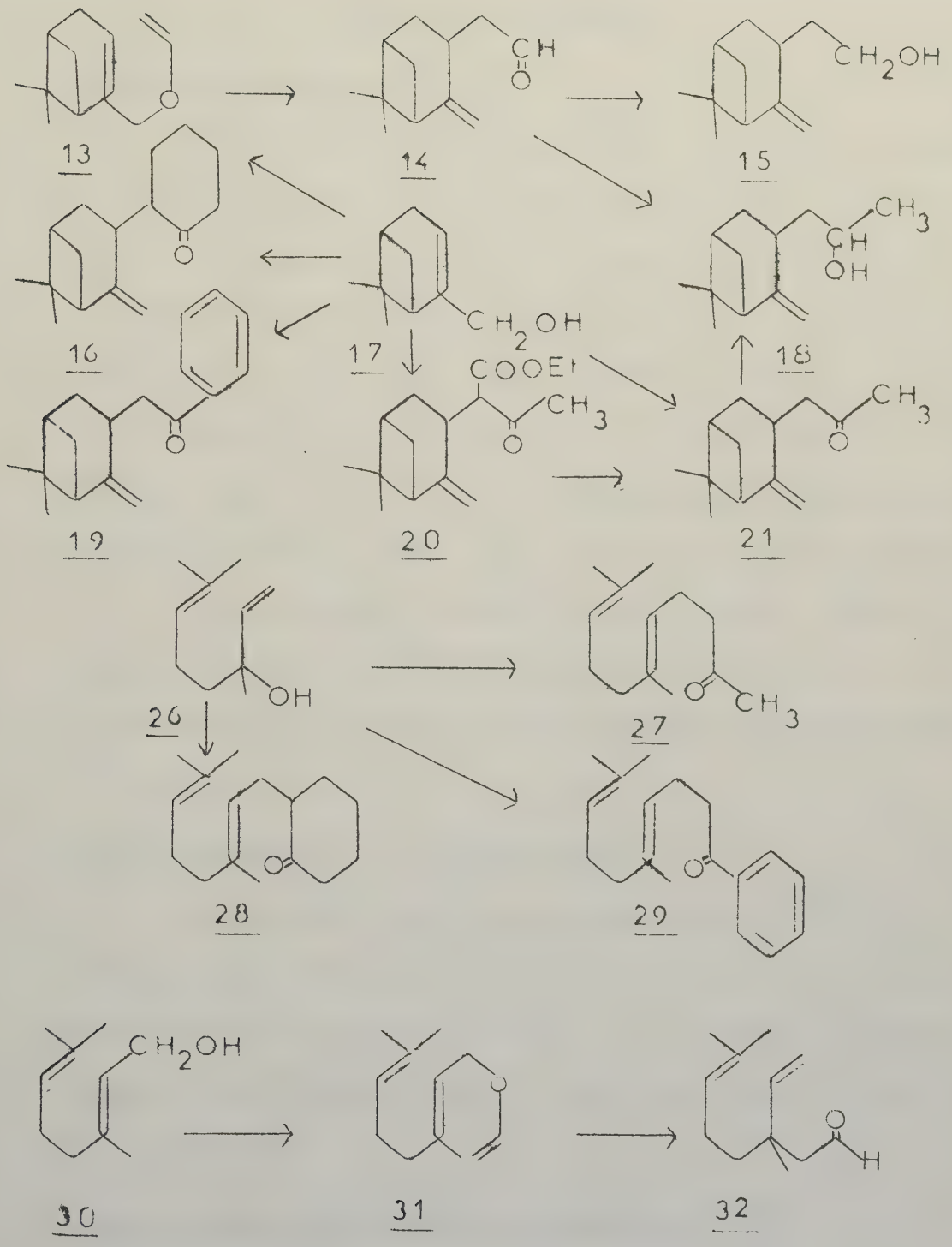
Par ce procédé le myrténol et le méthoxystyrène nous ont donné la phényl cétone (19) cristallisée, avec un rendement de 60 %.

De même, en opérant avec l'éthoxy-1 cyclohéxène-1 (34) nous avons obtenu la cétone (16) avec un rendement de 75 %.

Il fallait enfin voir si la méthode précédente pouvait être satisfaisante dans le cas d'alcools tertiaires allyliques. Nous avons ainsi pu transformer le linalol (26) en géranylacé-

tone (27), en géranyl cyclohexanone (28) (35) à l'aide de l'éthoxy-1 cydohexène et en géranyl acétophénone (29) à l'aide du méthoxy-α, styrène.

Au cours de ce travail, nous avons transformé le géraniol (30) en éther vinylique correspondant (31) et finalement obtenu l'aldéhyde (32).


13
14
15
16
17
18
19
20
21
26
27
28
29
30
31
32

PARTIE EXPERIMENTALE

Cyclohexényl-1 méthanol (4)

Le cyclohexényl-2 trichloro-1 éthanol-2 est préparé par condensation du chloral sur le cyclohexène en présence de chlorure d'aluminium avec 67 % de rendement (34). L'action de la soude dans le propanol conduit à l'acide cyclohéxènyl propoxyacétique (2) (Rdt 75%) qui, chauffé en présence de poudre de cuivre aboutit au tétrahydro-3,4,5,6 benzaldéhyde (3) (24) Rdt 85% E_{18} 80º n_D^{25} 1,4892, dinitro 2,4 phénylhydrazone F:210º (Littérature Eb_{11} = 60º n_D^{19} = 1,4914 24 DNP F: 213º)

L'aldéhyde (3) est réduit par l'hydrure double de lithium aluminium à la température ordinaire. Rdt 40 %.
E_{20} = 90º n_D^{20} = 1,4920 (la littérature (22) indique Eb_{27} 90º n_D^{25} 1,4905).

(Vinyl Oxyméthyl)-1 cyclohéxène-1 (5)

Un mélange de 10g de cyclohexenyl-1 méthanol (4), 50 cm^3 d'éther oxyde d'éthyle et de vinyle, en présence de 1g d'acétate mercurique est chauffé à reflux 8 h., la distillation sur carbonate de potassium conduit à 7,5g. Rdt 75%, de vinyl éther, Eb_{16} = 80-85º.

(Méthylène-2 cyclohexyl-1) acétaldéhyde (6)

L'éther vinylique précédent, 3g, est chauffé durant 2 h. sous atmosphère d'azote, à 185º, le produit est ensuite distillé on obtient 2g d'aldéhyde, rendement 66 %.

Eb_{14} = 82-83º n_D^{20} = 1,4833

spectre infra-rouge: 1700 (aldéhyde) 1640,895 (méthylène) cm^{-1}

Dinitro 2-4 phényl hydrazone F: 100º (méthanol)

Analyse: C_{15} H_{18} O_4 N_4, Calc.% : C 56,59 H 5,70 N 17,60
Tr. 56,80 5,94 17,40

Semicarbazone F : 153º (méthanol)

Analyse: C_{10} H_{17} ON_3, Calc. %: C 6I,51 H 8,78 N 2I,52
Tr. 6I,24 8,95 2I,31

(Cyclohexène-1' yl-1') - 1 éthanol-1 (7)

L'acétyl cyclohexène (préparé selon "Organic Syntheses"(36) à partir de l'éthynyl-1 cyclohexanol-1) est réduit en alcool par le borohydrure de potassium et de lithium selon Mousseron (37). L'hydrure double est préparé dans le milieu réactionnel, en ajoutant du chlorure de lithium à une suspension de borohydrure de potassium dans le tétrahydrofuranne anhydre, l'acétyl cyclohéxène est ajouté ensuite et le mélange porté à reflux 6 h. On obtient 87 % d'alcool Eb_{20} = 8I-85º n_D^{20} = 1,4824 (la littérature (37) indique Eb_{25} = 92-95º).

(Vinyloxy-1' éthyl-1')-1 cyclohexène-1 (8)

Un mélange de 8g d'alcool (7), 20g d'éther oxyde d'éthyle et de vinyle et 700 mg d'acétate mercurique est chauffé à reflux durant 30 h., on refroidit, agite quelque temps sur carbonate de potassium et distille directement sans filtrer, on obtient 5g de vinyl éther Rdt 60%. Eb_{15} = 76º.

(Ethylidène-2 cyclohexyl-1) acétaldehyde (9)

le vinyl éther (8) 1g est chauffé en tube scellé 2 h. à 195º puis distillé Eb_{15} = 95°-100°.

Dinitro 24 phénylhydrazone F: 107º (méthanol)

Analyse: C_{16} H_{20} O_4 N_4, Calc. %: C 57,82 H 6,07 N 16,86
Tr. 57,62 6,15 16,61

Semi-carbazone F: 175º (méthanol)

Analyse: C_{11} H_{19} ON_3, Calc. % C 63,20 H 9,15 N 20,08
Tr. 63,14 9,08 19,89

(Ethylidène-2 Cyclohexyl-1) acétone (12)

On ajoute 12 gouttes d'éther anhydre saturé d'acide chlorhydrique sec, à un mélange refroidi de 5g d'alcool (7) 1 mole; 7g d'isopropényl éthyl éther, 2,1 moles, on laisse une nuit à la température ordinaire, chauffe ensuite 3 h. au bain marie, puis après refroidissement on agite avec du carbonate de potassium filtre et distille la fraction volatile, puis on chauffe 40 mn à 175º et distille directement la cétone: 2,2g Rdt 33%, E_{20} = 116-117º, n_D^{20} = 1,4759.

Spectre IR : 17,12 (c = o), 1660,8I7 (c = c)cm^{-1}, et une bande à 1160 cm^{-1} indiquée (38) comme caractéristique de l'absorption de méthyl cétone.

Semicarbazone F: 167-168º (méthanol-eau)

Analyse: C_{12} H_{2I} ON_3, Calc. % C 64,54 H 9,48 N 18,82
Tr. 64,61 9,48 18,61

Myrténal

L' ∝-pinène, obtenu par distillation de l'essence de Bordeaux est oxydé par l'anhydride sélénieux. Une solution chaude de 237g d'anhydride sélénieux dans 400 cm^3 d'alcool absolu est ajoutée en 1 h. à une solution de 274g d' ∝ pinène $(\alpha)_D^{20} = -21º$ dans 400 cm^3 d'alcool absolu, portée à reflux et agitée vigoureusement. Après 5 h. le sélénium métallique précipité est filtré et la solution alcoolique entrainée à la vapeur. Le myrténal ainsi obtenu est distillé deux fois, puis rectifié à l'aide d'une colonne à bande tournante :

148,7g Rdt 50% $Eb_{11} = 91-91º5$ $n_D^{20} = 1,5024$

Myrténol (17)

Une pâte composée de 40 g de borohydrure de potassium dans 50 cm^3 d'eau et ajoutée à une solution refroidie de 148,7 g de myrténal dans 600 cm^3 de méthanol.

Le mélange est agité la nuit à la température ordinaire puis étendu de 2,3 l. d'eau, extrait trois fois à l'éther. On lave deux fois à l'eau et sèche sur carbonate de potassium. La distillation conduit à 130g de myrténol, Rdt 88% $Eb_{13} = 108º$ $n_D^{20} = 1,4955$ $(\alpha)_D^{20} = -23º5$.

∝ naphtyluréthane F: 87-88º

phényl uréthane F: 63º

ne donnant pas de dépression du point de fusion par mélange avec les échantillons optiquement purs.

(Méthylène-6 méthano-3,5 diméthyl-4,4 Cyclohexyl-1) Acétaldéhyde (14)

3g de vinyl éther, chauffé sous azote à 180º durant 75 mn. puis distillé conduit à 1,2g Rdt 40% d'aldéhyde (14)

$Eb_1 = 69º$ $n_D^{20} = 1,4905$

Analyse: $C_{12} H_{18} O$, Calc. % : C 80,85 H 10,18
Tr. 79,79 10,17

spectre IR : 1718 (aldéhyde) 1640,882 (méthylène) cm^{-1} en accord avec les fréquences données pour le β pinène (40): absorption du méthylène 1640,876 cm^{-1}

Dinitro-2,4 phényl hydrazone F : 143º (méthanol)

Analyse: $C_{18} H_{22} O_4 N_4$, Calc.%: C 60,32 H 6,19 N 15,63
Tr. 60,11 6,02 15,65

Semicarbazone F: 177º (méthanol)

Analyse: $C_{13} H_{21} O N_3$, Calc. %: C 66,35 H 9,00 N 17,86
Tr. 66,12 9,26 17,70

(Méthylène-6 méthano-3,5 diméthyl-4,4 cyclohexyl-1) acétone (21)

A - Un mélange de 10g de myrténol, 8 g de β éthoxy crotonate d'éthyle et 100mg de sulfate acide de potassium est chauffé de 140º à 160º durant 3 h. avec distillation de l'alcool formé au cours de la transéthérification (1,9g). Le mélange est ensuite distillé, conduisant à 9,9g, Rdt 60% de cétoester (20) :

Eb 0,7 = 121-123º $n_D^{20} = 1,4876$.

Le cétoester (20), 9,9g, en solution dans 60 cm^3 d'alcool à 95º contenant 5g de potasse et 7 cm^3 d'eau, est chauffé à reflux du-

rant 1 h. Après avoir éliminé l'alcool sous vide, la phase organique est reprise à l'éther, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et distillée. On obtient 5,6g de cétone (21) Rdt.77%

$Eb_1 = 85º$ $n_D^{20} = 1,4995$

Spectre I R: 1718, 1160 (méthylcétone), 1638,880 (méthylène) cm^{-1}

Analyse: $C_{13} H_{20} O$, Calc. %: C 81,20 H 10,48
Tr. 81,08 10,57

Dinitro-2,4 phényl hydrazone F: 110-112º (chloroforme-méthanol)

Analyse: $C_{19} H_{24} O_4 N_4$, Calc.%: C 61,27 H 6,48 N 15,05
Tr. 59,76 6,45 14,34

Semicarbazone F: 176º (méthanol)

Analyse: $C_{14} H_{23} ON_3$, Calc.%: C 67,43 H 9,30 N 16,85
Tr. 67,24 9,28 16,25

B - On ajoute 10 gouttes d'éther anhydre saturé d'acide chlorhydrique sec à un mélange refroidi de 7g de myrténol, 7,8g d'isopropényl éthyl éther et 12 cm^3 de benzène. On laisse la nuit à la température ordinaire, puis on chauffe au bain marie 4 h.; on refroidit, agite avec du carbonate de potassium sec, filtre, et distille la fraction volatile, puis on chauffe le liquide restant 45 mn à 180-190º et distille directement 6,6g de cétone

Rdt. 75 % $Eb_{0,8} = 80-84º$ $n_D^{20} = 1,4899$

le spectre infra-rouge est identique à celui de la cétone (21)

Semicarbazone F: 178-179º (méthanol), non abaissé par mélange avec la semicarbazone de la cétone (21).

Ester acétyl acétique du myrténol -

On chauffe dans un ballon à distiller, un mélange contenant 5g de myrténol (17), 4g d'acétyl acétate d'éthyle et 50mg d'isopropylate d'aluminium, Dès que le bain atteint 150º, l'alcool formé distille, on poursuit la distillation durant 1 h. en montant progressivement la température de 150º à 210º: Puis on distille le liquide restant sous vide. On obtient 4g, Rdt. 51% d'ester acétylacétique (test positif au chlorure ferrique)

$$Eb_{0,5} = 116º \qquad n_D^{20} = 1,4850$$

Analyse: $C_{14}\ H_{20}\ O_3$, Calc.% : C 71,16 H 8,53
Tr. 71,25 8,47

L'ester, chauffé jusqu'à 15 h. sous azote à 180º - 200º est, en partie retrouvé inchangé.

(Méthylène-6 méthano-3,5 diméthyl-4,4 cyclohexyl-1)-2 Cyclohexanone-1 (16)

On ajoute 10 gouttes d'éther anhydre saturé d'acide chlorhydrique sec, à un mélange de 5g de myrténol, 8,5g d'éthoxycyclohéxène et 10 cm^3 de benzène.

On chauffe deux heures au bain marie. Après refroidissement on agite avec du carbonate de potassium sec, filtre la solution, puis distille le benzène et 3g de liquide volatile Eb_{30} = 80-100º. Le liquide restant est chauffé 30 mn. à 200º et distillé directement, on obtient 5,5g Rdt. 75% de cétone (16)

$$Eb_1 = 130º \qquad n_D^{20} = 1,5146$$

Spectre IR : 1712 (cétone), 1640,873 (méthylène) cm^{-1}

Analyse: $C_{16}\ H_{24}\ O$, Calc. %: C 82,70 H IO,41
Tr. 82,53 IO,34

Dinitro-2,4 phénylhydrazone F: 168º (chloroforme, méthanol)

Analyse: $C_{22}\ H_{28}\ O_4\ N_4$, Calc. %: C 64,05 H 6,84 N 13,58
Tr. 64,25 7,02 13,59

Semicarbazone F: 175º (méthanol, eau)

Analyse: $C_{11}\ H_{27}\ ON_3$, Calc. %: C 70,55 H 9,40 N 14,52
Tr. 70,31 9,73 14,85

(Méthylène-6 méthano-3,5 diméthyl-4,4 cyclohexyl-1) acétophénone (19)

On ajoute 7 gouttes d'éther anhydre saturé d'acide chlorhydrique sec dans un mélange refroidi de 5g de myrténol, 8,8g d'α méthoxy styrène et 10 cm^3 de benzène. On laisse la nuit à la température ordinaire, puis on chauffe au bain marie 3 h. Après refroidissement on agite avec du carbonate de potassium sec, filtre la solution et distille le benzène, puis 3g de fraction volatile Eb_{13} = 83º. Le liquide restant est chauffé 30mn. à 200º sous azote, et distillé. On obtient 5g Rdt. 60% de cétone (19) $Eb_{0,5}$ = 145º F: 94º (éther de pétrole)

Spectre IR : 1685 (cétone) 1640,888 (méthylène) cm^{-1}

Analyse: $C_{18}\ H_{22}\ O$, Calc. % : C 84,99 H 8,72
Tr. 84,30 8,34

Dinitro-2,4 phényl hydrazone F: 171º (chloroforme, méthanol)

Analyse: $C_{24}\ H_{26}\ O_4\ N_4$, Calc. %: C 66,34 H 6,03 N 12,90
Tr. 66,19 5,98 12,74

(Méthylène-6 méthano-3,5 diméthyl-4,4 cyclohexyl-1)-2 éthanol-1 (15)

Une solution de 2g d'aldéhyde (14) dans 50 cm^3 d'éther anhydre est traitée 1 h. à reflux par une suspension de 0,4 g d'hydrure double d'aluminium lithium dans 20 cm^3 d'éther. Après hydrolyse par le minimum d'eau, extractions à l'éther et séchage sur carbonate de potassium, le solvant est évaporé et l'alcool distillé: 1,5g 75%. $Eb_{15} = 95º$ $n_D^{20} = 1,4972$.

Analyse: C_{12} H_{20} O, Calc. %: C 79,94 H 11,18
Tr. 79,99 11,13

(Méthylène-6 méthano-3,5 diméthyl-4,4 cyclohexyl-1)-1 propanol-2 (18)

A - Une solution de 3g de cétone (21) dans 20 cm^3 de méthanol est traitée une nuit à froid par un mélange de 4 g de borohydrure de potassium et de 8 cm^3 d'eau distillée. Le méthanol est évaporé sous vide, le résidu dilué à l'eau et extrait à l'éther. Après lavages à l'eau et séchage sur carbonate de potassium, la distillation conduit à 2,1g d'alcool (18) Rdt. 70%.

$Eb_{0,9} = 94º$ $n_D^{20} = 1,4952$

Spectre IR. 3330 (alcool) 1640,872 (méthylène) cm^{-1}

Analyse: C_{13} H_{22} O, Calc. %: C 80,35 H 11,41
Tr. 80,14 11,37

B - Une solution de 1 g d'aldéhyde (14) dans 10 cm^3 d'éther anhydre est ajoutée à une solution d'iodure de méthyl magnésium préparée à partir de 1g de magnésium, 4,2 cm^3 d'iodure de méthyle, 20 cm^3 d'éther anhydre, l'ensemble est chauffé à reflux 3 h.

Le mélange refroidi est versé sur une solution saturée de chlorure d'ammonium, l'alcool extrait à l'éther, lavé à l'aide d'une solution de thiosulfate de sodium à 80 g/l , puis à l'eau, est séché sur carbonate de potassium, après évaporation de l'éther, l'alcool est distillé, on obtient 300 mg

$Eb_{0,7} = 94º$ $n_D^{20} = 1,4927$

Le spectre infra-rouge est identique à celui du produit précédent.

Géranyl acétone (27)

On ajoute 10 gouttes d'éther anhydre saturé d'acide chlorhydrique sec dans un mélange de 5g de linalol (26) et 7,7g d'isopropényl éthyl éther. Après 1 h. à la température ordinaire, on chauffe 3 h. au bain marie. Après refroidissement on agite avec du carbonate de potassium sec, filtre et distille le liquide volatil . Puis on chauffe le liquide restant 35 mn. à 190º et distille directement 2,3g Rdt 37 % de cétone $Eb_{16} = 130º$ $n_D^{20} = 1,4688$. Spectre IR : 1712,1158 (méthyl cétone) cm^{-1}

Semicarbazone F : 93-94º (méthanol)

la littérature (41) indique $Eb_{0,04} = 75-77$, $n_D^{23} = 1,4679$ S.C. F: 93º.

Géranyl cyclohexanone (28)

On ajoute 10 gouttes d'éther anhydre saturé d'acide chlorhydrique sec à un mélange refroidi de 5g de linalol (26) et 8,2 g d'éthoxy-1 cyclohéxène. Après une nuit à la température ordinaire, on chauffe au bain marie 4 h. La solution refroidie, agitée avec

du carbonate de potassium sec est filtrée, puis on distille 5,5 g de liquide volatil Eb_{25} = 65º, et chauffe le liquide restant à 180º pendant 35 mn., la distillation conduit à 3,3 g Rdt 31% de cétone (28)

$Eb_{0,8}$ = 125-130º n_D^{20} = 1,4896 semicarbazone F: 94º (méthanol)
La littérature (35) indique Eb_{14} = 170º, n_D^{22} = 1,4906, S.C. F: 96º.

Géranyl acétophénone (29)

On ajoute 10 gouttes d'éther anhydre saturé d'acide chlorhydrique sec à un mélange de 5 g. de linalol (26) et 8,7 g, d'α méthoxystyrène. Après une nuit à la température ordinaire, on chauffe 4 h. au bain marie, puis après refroidissement on agite avec du carbonate de potassium sec, filtre la solution et distille la fraction volatile: 4,4 g. Eb_{22} = 88º, le liquide restant est chauffé 45 mn. à 180º. On distille ensuite directement 3,2g Rdt 37% de cétone (29) $Eb_{0,9}$ = 155º n_D^{20} = 1,5308.

Dinitro-2,4 phénylhydrazone F: 115 -116° (chloroforme, méthanol)
analyse : $C_{24}H_{28}O_4N_4$, Calc. % : C 66,03 H 6,47
Tr. 66,09 6,27

Ether vinylique du géraniol (31)

Une solution de 12 g. de géraniol, 48 cm^3 d'éther oxyde d'éthyle et de vinyle et 500 mg d'acétate mercurique est chauffée à reflux pendant 20 h. Le mélange refroidi est agité avec 1 g. de carbonate de potassium sec et distillé directement sur carbonate.

On obtient 9 g de vinyl éther Rdt 64% Eb_{20} = 114º n_D^{20} = 1,4633

Le spectre IR présente les absorptions caractéristiques des allyl vinyl éthers (91) : 1613,1600,1190, 815 cm^{-1}.

Diméthyl-3,7, vinyl-3, octène-6, al (32)

ON chauffe sous azote 2,9 g de vinyl éther durant 90 mn. à 185º puis distille 2 g d'aldéhyde. Rdt 70% Eb_{40} = 135º n_D^{20} = 1,4731.

Spectre IR: 1705 (aldéhyde) 1640,915 (méthylène), cm^{-1}.

Dinitro-2,4 phényl hydrazone F: 65º (méthanol)

Analyse: C_{18} H_{24} O_4 N_4,	Calc. % :	C 59,98	H 6,71	N 15,55
	Tr.	60,29	6,80	15,40

Semicarbazone F: 105º (méthanol)

Analyse: C_{13} H_{23} ON_3,	Calc. % :	C 65,78	H 9,77	N17,71
	Tr.	66,49	9,80	17,28

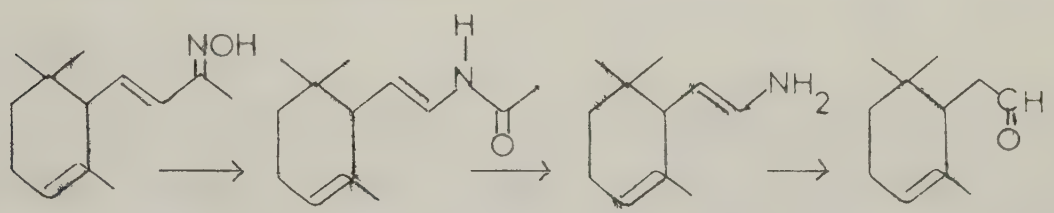
CHAPITRE II

Nouvelle synthèse d'α et γ- cyclohomocitrals substitués, des cétones et des alcools correspondants.-

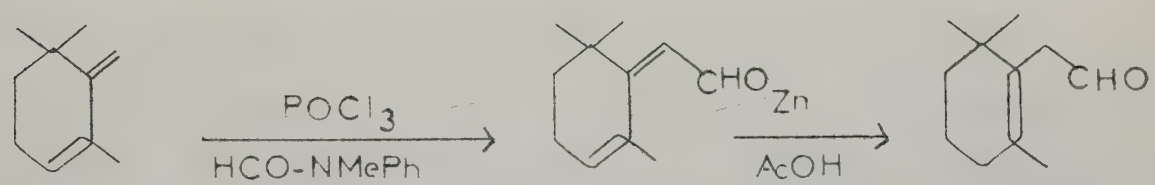
A - α- cyclohomocitral et cétones apparentées -

L' α-cyclohomocitral avait déjà été obtenu par des auteurs Russes et Suisses (42).

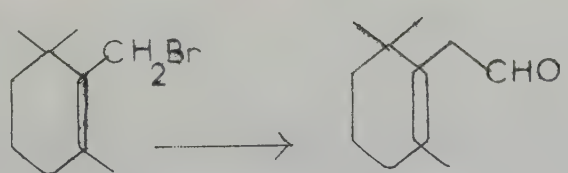
L'oxime de l' α- ionone est transposée selon Beckmann en une ène-amide dont l'hydrolyse conduit à l' α- cyclo homocitral avec un rendement global de 8,6 %.



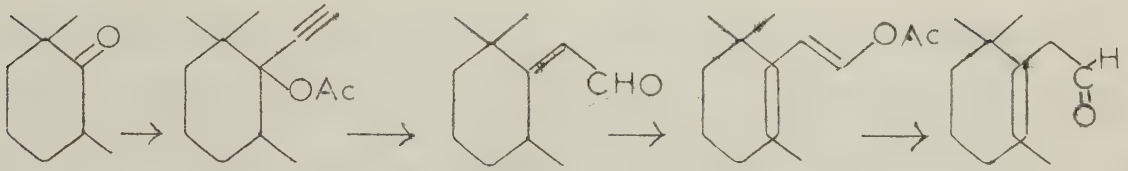
Le β-cyclohomocitral a été préparé par diverses méthodes: L'une part d'un diène (43)



Une autre fait agir une réaction de Wittig sur le bromure du β-cyclogéraniol (44).



Une autre enfin est basée sur la transposition d'un acétate acétylénique et hydrolyse de l'énol-acétate (45).



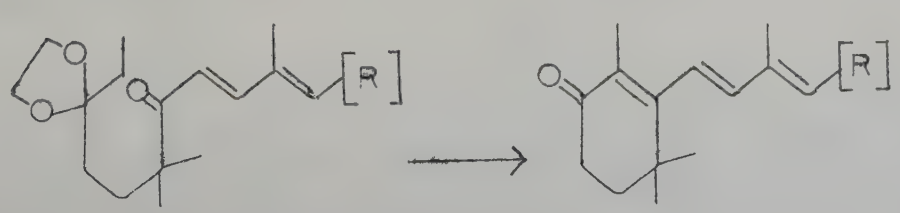
Cet exposé montré que l' α-cyclohomocitral semble difficile à obtenir, car la seule préparation connue à ce jour, ne donne pas de rendement satisfaisant.

Il nous a donc semblé utile d'étudier une synthèse totale de l' α-cyclohomocitral.

L'addition (46) selon Michaël de l'acrylonitrile sur l'isobutyraldéhyde donne le nitrile aldéhyde (2), dont nous avons préparé le dioxolane (3). La fonction nitrile du dioxolane (3) réagit avec l'iodure de méthyl magnésium pour donner intermédiairement la cétone (6).

Nous n'avons pas essayé d'isoler cette cétone (6), car le milieu fortement acide, nécessaire à l'hydrolyse du cétimine intermédiaire aurait conduit directement à la triméthyl cyclohexènone (9), que nous avons obtenue avec un rendement de 25% seulement.-

Remarquons que ce procédé de cyclisation est analogue à celui déjà employé pour la synthèse de caroténoides (47)

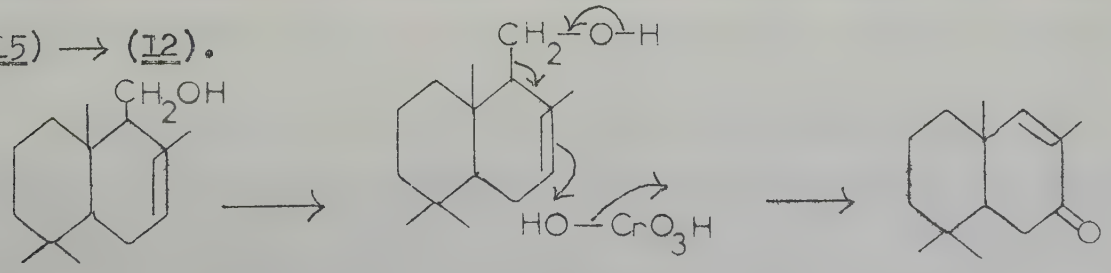


Le travail était terminé, lorsque parut une publication récente sur la transformation de l'aldéhyde nitrile (2) en acétal-ester (1) (49).

La triméthyl cyclohexènone (9) est réduite par l'hydrure de lithium aluminium en alcool correspondant (12). Le faible rendement global nous a fait reprendre une méthode décrite en 1951 par J. Bougault (50) et dont le mécanisme a été précisé par E.E.Van Tamelen et M. Shamma (51). Les auteurs américains pensent que la iodo-décarboxylation de l'acide α-cyclogéranique (7) a lieu selon le schéma (11) pour conduire à l'iodure (15) dont la solvolyse conduit enfin à l'alcool (12). J.Bougault avait aussi indiqué que le traitement de l'acide α-cyclogéranique par l'oxyde mercurique dans l'acide acétique conduisait à l'acétate de l'alcool (12) avec un bon rendement.

Nous avons refait cette excellente préparation pour obtenir l'acétate, puis après saponification, l'alcool (12). En oxydant cet alcool nous avons obtenu la cétone (9) dont la dinitro-2,4 phénylhydrazone est identique à celle que nous avons préparée par la route (2), (3), (6) → (9).

Remarquons que récemment un sesquiterpène: le driménol a été dégradé en nordriménone par l'acide chromique (52) et que le mécanisme présente une certaine analogie avec celui (7), (11), (15) → (12).



Nous avons essayé de reproduire une récente préparation de l'acétate de l'alcool (12) (53). Cette méthode part de l'isophorone (4), dont une réduction selon Wolff-Kishner conduirait à l'α-cyclogéraniolène (8). Nous avons refait cette préparation et obtenu un hydrocarbure dont l'analyse en chromatographie de partage en phase vapeur a montré qu'il y avait deux constituants.

L'un (46%) de ces deux constituants correspond à un échantillon pur (homogène en C.P.P.V.) d' α-cyclogéraniolène (8) obtenu par cyclisation acido catalysée (54) du diméthyl heptènol (5). Il nous parait normal d'obtenir un mélange d'hydrocarbures par la réaction de Wolff-Kishner, car il est bien connu, que cette dernière réaction appliquée à des cétones α-β éthyléniques, conduit à des oléfines où la double liaison a changé de place (55). Entre nos mains, l'oxydation sélénieuse du mélange de cyclogéraniolènes n'a pas donné de produit utilisable.

Par transéthérification de l'alcool (12) selon la méthode de Watanabe et Conlon (25), nous avons obtenu un éther vinylique (12 bis) dont la transposition thermique a donné l' α-cyclohomocitral (17) dont la semi-carbazone a un point de fusion en accord avec celui de la littérature.-

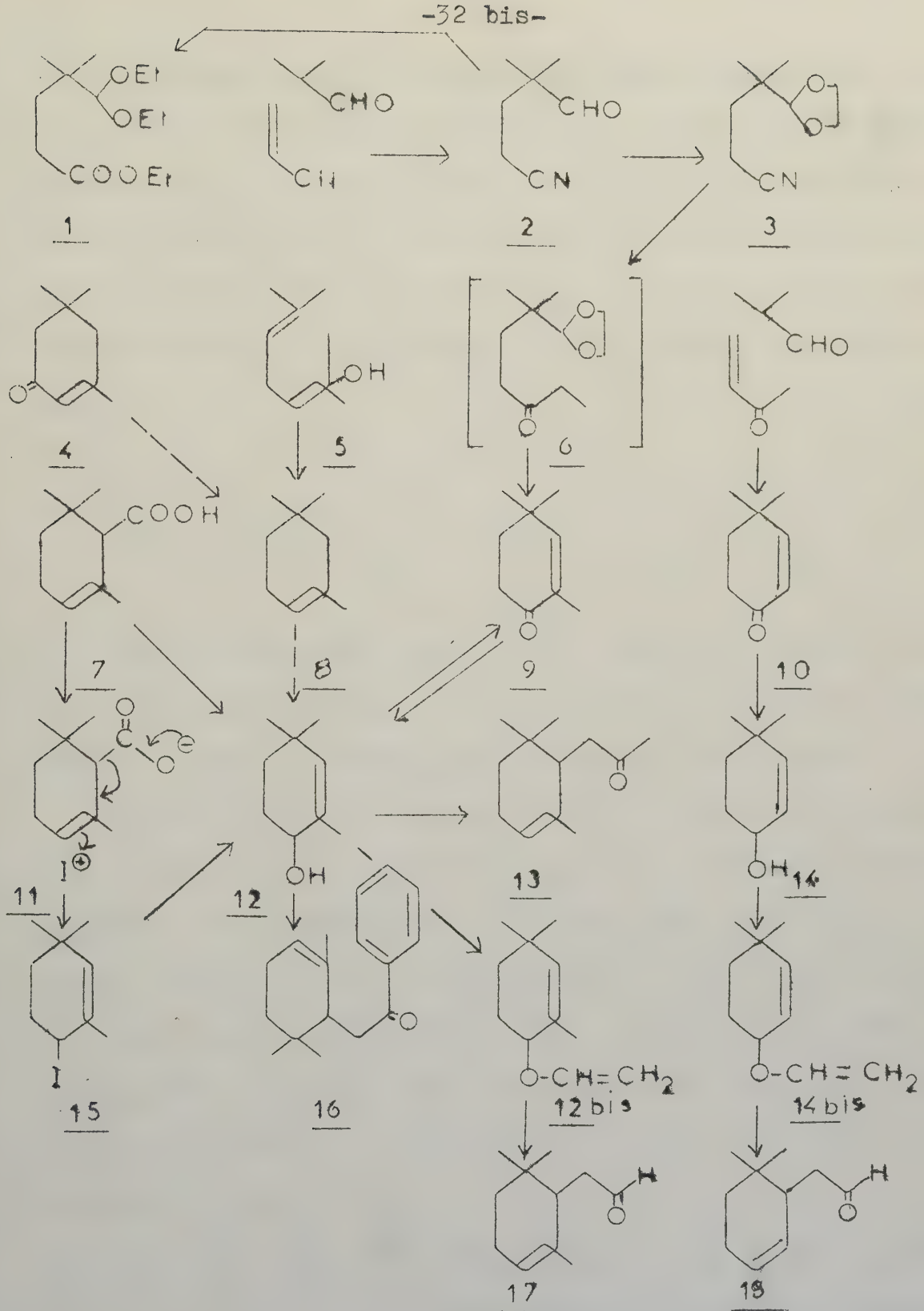
Un aldéhyde (18) analogue a été préparé par la méthode suivante: Une réaction de Michaël entre l'isobutyraldéhyde et la méthylvinylcétone donne la cétone (10) avec un mauvais rendement (48)

Par réduction à l'aide de l'hydrure d'aluminium et de lithium, on obtient l'alcool (14) dont la transéthérification

vinylique en (14 bis) puis la transposition thermique conduit à l'aldéhyde (18).-

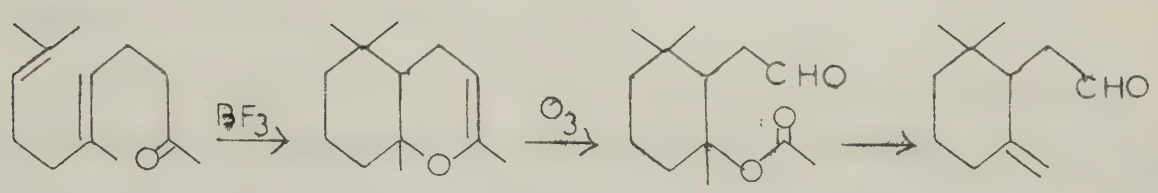
Par la méthode exposée au chapitre précédent, nous avons fait agir l'éther éthyl isopropénylique sur l'alcool (12) et obtenu la méthylcétone (13). D'une manière similaire, le méthoxy α-styrène conduit à la phényl-cétone (16), qui peut être considérée comme un modèle ouvert de certains intermédiaires dans la synthèse totale des diterpènes.-

---


OEt
OEt
COOEt
1
CHO
CN
CHO
CN
2
CN
3
4
OH
5
6
CHO
COOH
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
O-CH=CH2
12 bis
O-CH=CH2
14 bis
17
18

B - <u>γ-cyclohomocitral, cétones et alcools apparentés</u> -

Il n'existe encore jusqu'à présent qu'une seule synthèse partielle du γ-cyclohomocitral (56), celle de G. Ohloff et G. Shade: en cyclisant la pseudoionone par le trifluorure de bore on obtient un dihydropyranne bicyclique, dont l'ozonolyse donne un acétoxyaldéhyde. Une pyrolyse conduit finalement au γ-cyclo-homo-citral.



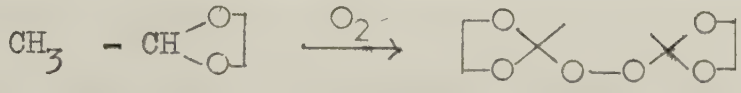
Avant de présenter une synthèse totale du γ-cyclohomocitral (<u>33</u>), nous allons exposer quelques essais qui méritent d'être signalés, quoiqu'ils n'aient pas conduit au but cherché.-

Selon la méthode de Brannock (92) nous avons fait agir l'alcool allylique ou l'alcool crotylique sur l'isobutyraldéhyde pour obtenir, par l'intermédiaire de l'éther (<u>22</u>), les aldéhydes (<u>23</u>) avec R = H ou R = CH_3 . L'aldéhyde (<u>23</u>, R = H) a été transformé en acide (<u>21</u>) ou en dioxolanne (<u>24</u>). On sait d'autre part que le cyano acétate d'éthyle peut être condensé sur des oléfines en présence de péroxyde de benzoyle pour donner des cyano-esters substitués (57)

$$R - CH = CH_2 + CN - CH_2 - CO_2Et \qquad R - CH_2-CH_2-\overset{CN}{\overset{|}{C}}H-CO_2Et$$

Nous avons essayé de condenser le cyanoacétate d'éthyle sur l'oléfine dioxolanne (<u>24</u>) dans l'espoir d'obtenir le produit

d'addition (28). Nos essais ne donnèrent pas de résultats très encourageants, sans doute à cause de la fragilité du groupe dioxolanne, qui se peroxyde facilement. On sait en effet que des dioxolannes réagissent avec l'oxygène pour donner des peroxydes (58)



Le produit d'addition (28) aurait été utile pour la synthèse d'acides éthyléniques du type (32).

Pendant la rédaction de ce travail, deux publications ont porté sur la préparation de l'aldéhyde (23, R = CH_3) à partir du bromure de crotyle et d'une énamine de l'isobutyraldéhyde par les intermédiaires (19) et (20), (95,96).

Finalement, nous avons préparé l'alcool (31) par une bonne méthode indiquée dans la littérature.

La diméthyl 2,2 cyclohexanone est condensée avec le formiate d'éthyle (59) pour donner l'hydroxyméthylène cétone (26). Puis selon P. Seifert et H. Schinz (60) on prépare d'isobutylényl éther correspondant (27) dont la réduction par l'hydrure de lithium aluminium et l'hydrolyse en milieu acide donne l'aldéhyde éthylénique (32). Par nouvelle réduction, on obtient finalement le produit de départ: l'alcool allylique (31).

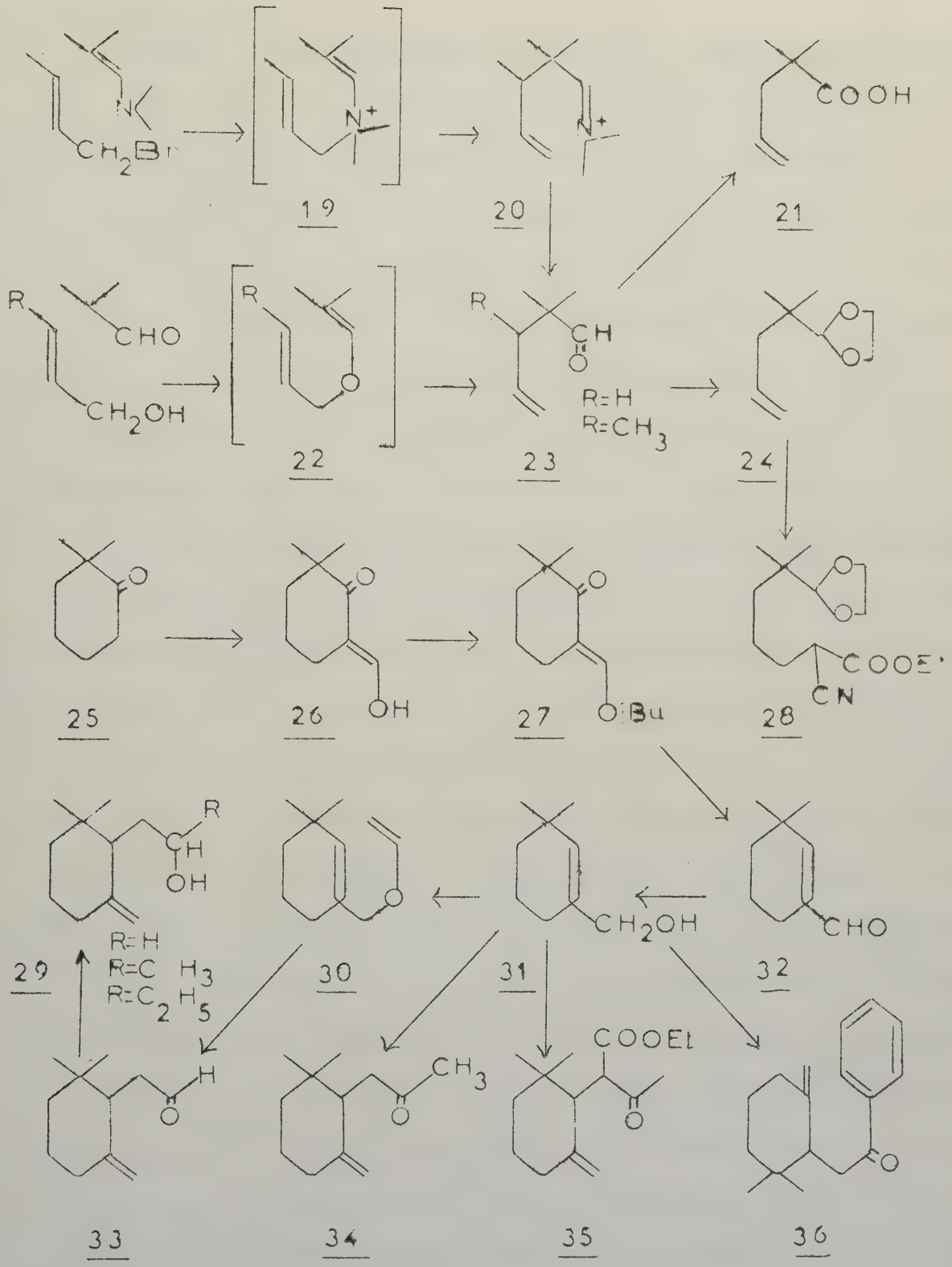
Par transéthérification à l'aide d'oxyde d'éthyle et de vinyle selon la méthode de Watanabe et Conlon, nous avons obtenu l'éther allyl-vinylique (30). Par pyrolyse 90 minutes à 175º, on obtient facilement le γ-cyclohomocitral (33) bien caractérisé

par un spectre IR comparable à celui publié par Ohloff et Shade (56). Le point de fusion de sa semicarbazone est en accord avec celui de la littérature.

On savait que les cachalots dévorent des sèches et des pieuvres dont les os restent un certain temps dans les intestins avant d'être éliminés. Ces os sont alors enrobés d'une excrétion appelée "Ambre gris" dont l'odeur est très appréciée depuis longtemps. Récemment C.F. Seidel et M. Stoll (61) ont trouvé qu'un composé volatil odorant de l'ambre gris est le γ-cyclohomogéraniol (29 R = H) dont plusieurs synthèses ont déjà été faites (61,56,62).

Nous avons réduit le γ-cyclohomocitral (33) par l'hydrure de lithium aluminium et obtenu le γ-cyclohomogéraniol (29, R = H) dont le dinitro-3,5 benzoate est identique à un échantillon authentique. Par action de quelques dérivés de Grignard sur l'aldéhyde (33), nous avons préparé quelques homologues supérieurs; les alcools (29, R = CH_3 et R = C_2H_5).

L'action de l'éther isopropényl éthylique sur l'alcool (31) conduit à la méthyl cétone (34) qui peut aussi être obtenu par l'intermédiaire du β céto ester (35). Ce dernier provient de l'action du β éthoxycrotonate d'éthyle sur l'alcool (31). Finalement le méthoxy α-styrène et l'alcool (31) conduisent à la phényl cétone (36).

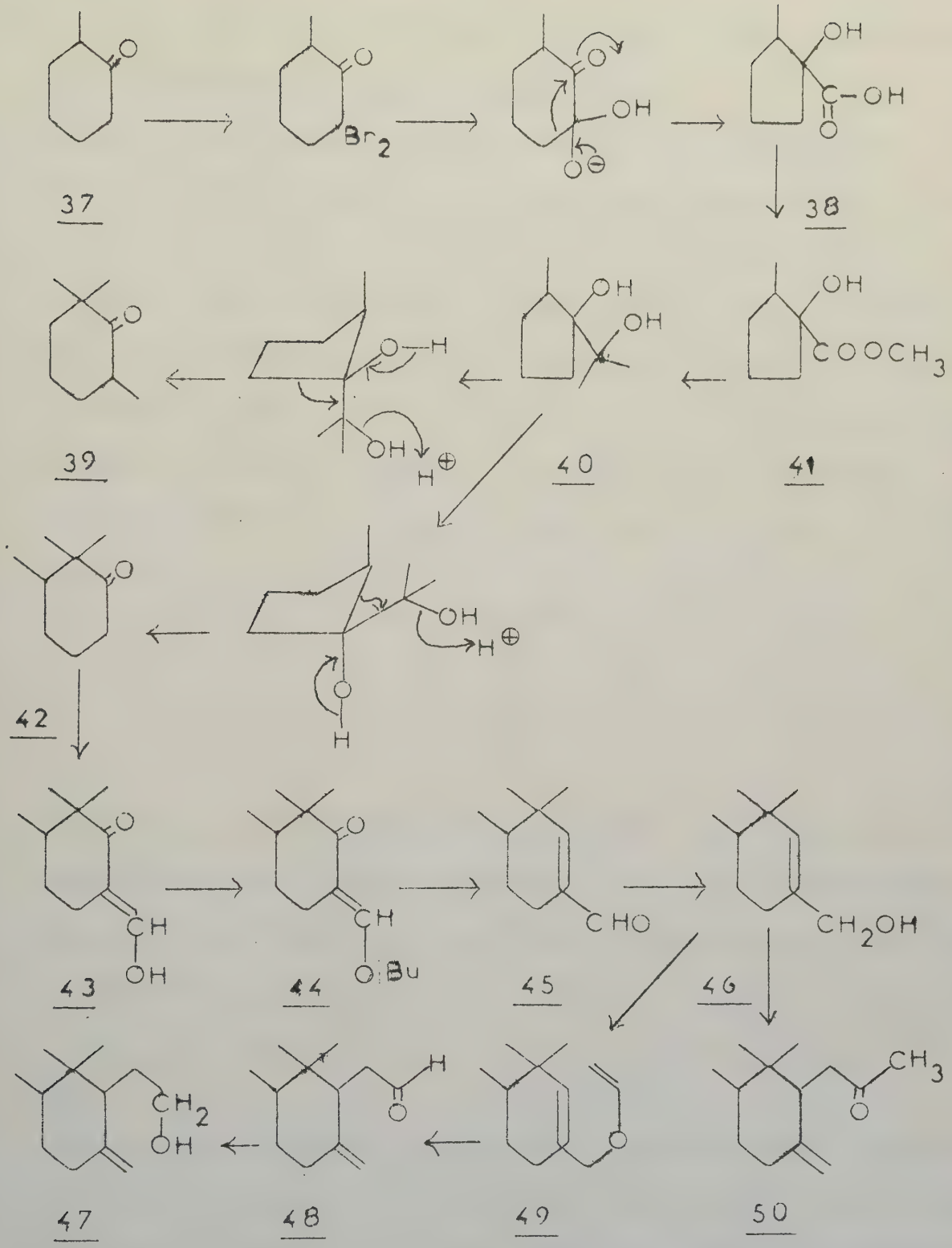

CH2Br
19
20
COOH
21
R
CHO
CH2OH
22
CH
O
R=H
R=CH3
23
24
25
26
OH
27
OBu
COOEt
CN
28
R
CH
OH
R=H
R=CH3
R=C2H5
29
30
CH2OH
31
CHO
32
H
O
33
CH3
34
COOEt
35
36

C - Méthyl γ-cyclohomocitral, cétones et alcools apparentés -

On sait que les irones ont la particularité d'être des "méthyl ionones", le groupement méthyle supplémentaire se trouvant sur le carbone voisin du groupe gem-diméthyle. En raison de la bonne odeur présentée en général par les irones, il nous a semblé intéressant de préparer un nouveau "méthyl γ cyclohomo géraniol" tel que l'alcool (47). Cette synthèse totale a été possible en 12 étapes à partir de la méthyl-2 cyclohexanone (37). Nous avons opéré selon le procédé de R.N. Chakravarti (63) jusqu'à la cétone (42). La méthyl-2 cyclohexanone (37) est bromée en un dibromure, qui par action de la potasse est transformé en hydroxyacide (38), sans doute par l'intermédiaire d'une dicétone, qui subit une transposition de type benzylique. Par estérification en hydroxyester (41) puis par action du réactif de Grignard de l'iodure de méthyle on obtient le pinacol (40). Par transposition en milieu acide, ce pinacol donne par migration de l'un ou l'autre des côtés du cycle, un mélange des deux triméthyl-cyclohexanones (39) et (42). Par action du formiate d'éthyle et du méthylate de sodium sur ce mélange de cétones, et hydrolyse aqueuse, on obtient dans la partie neutre 21% de triméthyl-2,2,6 cyclohexanone-1 (39), identifiée par sa dinitro-2,4 phényl-hydrazone. La partie aqueuse alcaline acidifiée, libère 50 % d'hydroxy-méthylène cétone (43). Après formation de l'énol-éther isobutylique (44) réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium et hydrolyse acide, on obtient l'aldéhyde (45), dont les

propriétés à l'ultra violet vérifient la structure.

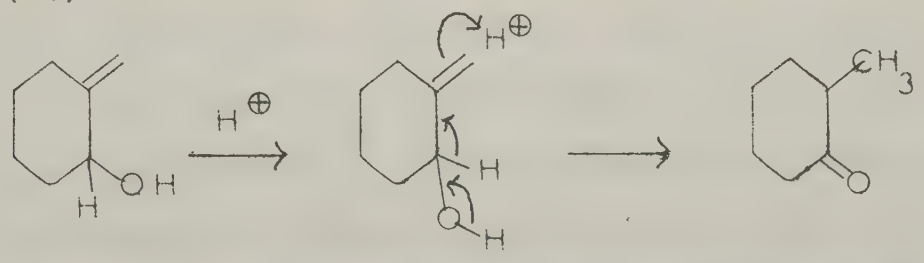
Une nouvelle réduction par les hydrures mixtes conduit à l'alcool allylique (46). L'éther vinylique correspondant (49) est thermiquement transposé en aldéhyde (48) qui est finalement réduit en "méthyl γ-cyclohomogéraniol" (47). L'alcool (46) et l'éther isopropényl éthylique conduisent à la méthyl cétone (50).



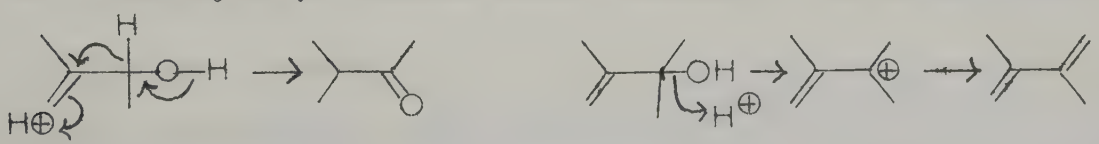
37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50

Ouvrons maintenant une parenthèse pour étudier le mécanisme de la transposition (40) → (39)+(42).

On pense actuellement que la transposition pinacolique a lieu par un mécanisme concerté tel que celui exposé dans le tableau de formules. Il semble que la réaction démarre dès q'un hydroxyle est attaqué par le proton pour donner un carbocation intermédiaire. On sait d'autre part que de tels carbocations peuvent se produire dans le cas de certains alcools allyliques en milieu acide. Par exemple, le méthylène-2 cyclohéxanol et l'hydroxyméthyl cyclohéxène conduisent à la méthyl-2 cyclohéxanone (64):

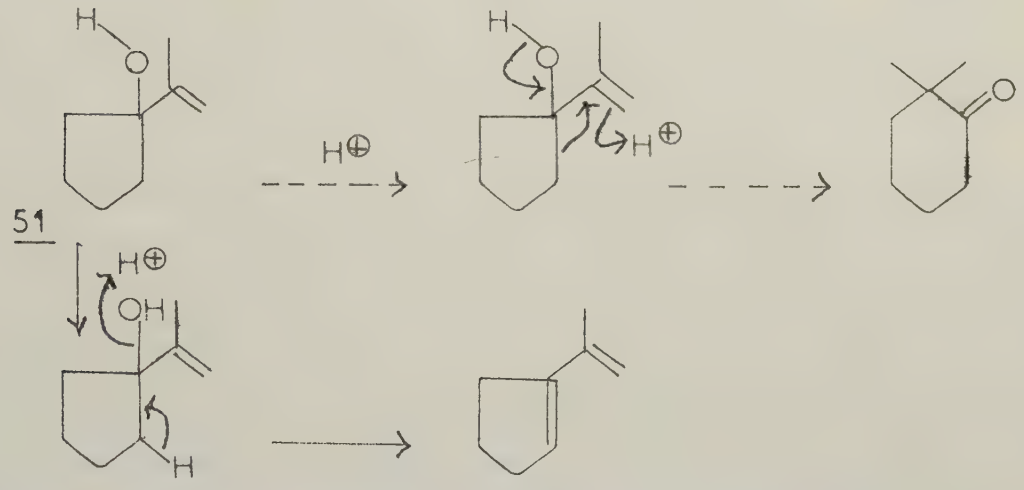


De même l'alcool méthallylique peut être transformé en isobutyraldéhyde par l'acide sulfurique 0,4N. à reflux. Le méthyl-3 butène-3 ol-2 donne 92% de méthyl isopropylcétone. Par contre le diméthyl-2,3 butène-3 ol-2 conduit à un diène (65):



Nous avons donc examiné le cas de l'isopropényl-1 cyclopentanol (51). Ce dernier alcool est facilement préparé selon la méthode de H. Normant (66) par action du magnésien vinylique du bromo-2 propène sur la cyclopentanone.

On pouvait penser que l'isopropénylcyclopentanol pourrait se transposer en diméthyl cyclohéxanone:

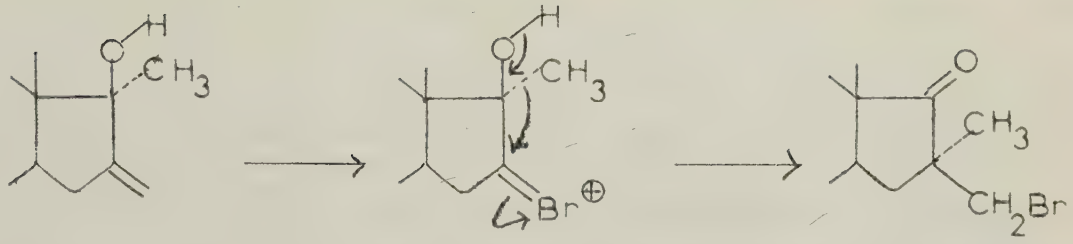


51

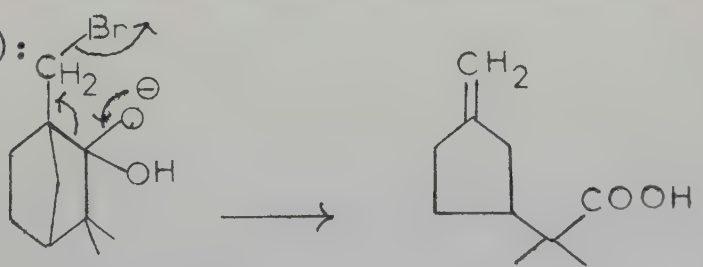
52

Pratiquement nous avons trouvé que l'iso propénylcyclopentanol (51) traité par divers acides aqueux tels que l'acide sulfurique ou l'acide oxalique ne conduisait à aucune cétone, mais à un produit présentant les caractéristiques à l'ultra violet d'un diène (52).Ce résultat est en accord avec celui cité plus haut à propos du diméthyl-2,3 butène-3 ol-2 .
Il semble donc que dans le cas de ces alcools tertiaires le proton préfère attaquer l'hydroxyle tertiaire plutôt que la double liaison.

Une publication toute récente (67) a attiré notre attention sur la possibilité d'attaquer une double liaison par le brome positif avec migration concomitante d'un groupe méthyle,dans le cycle D d'un stéroide:

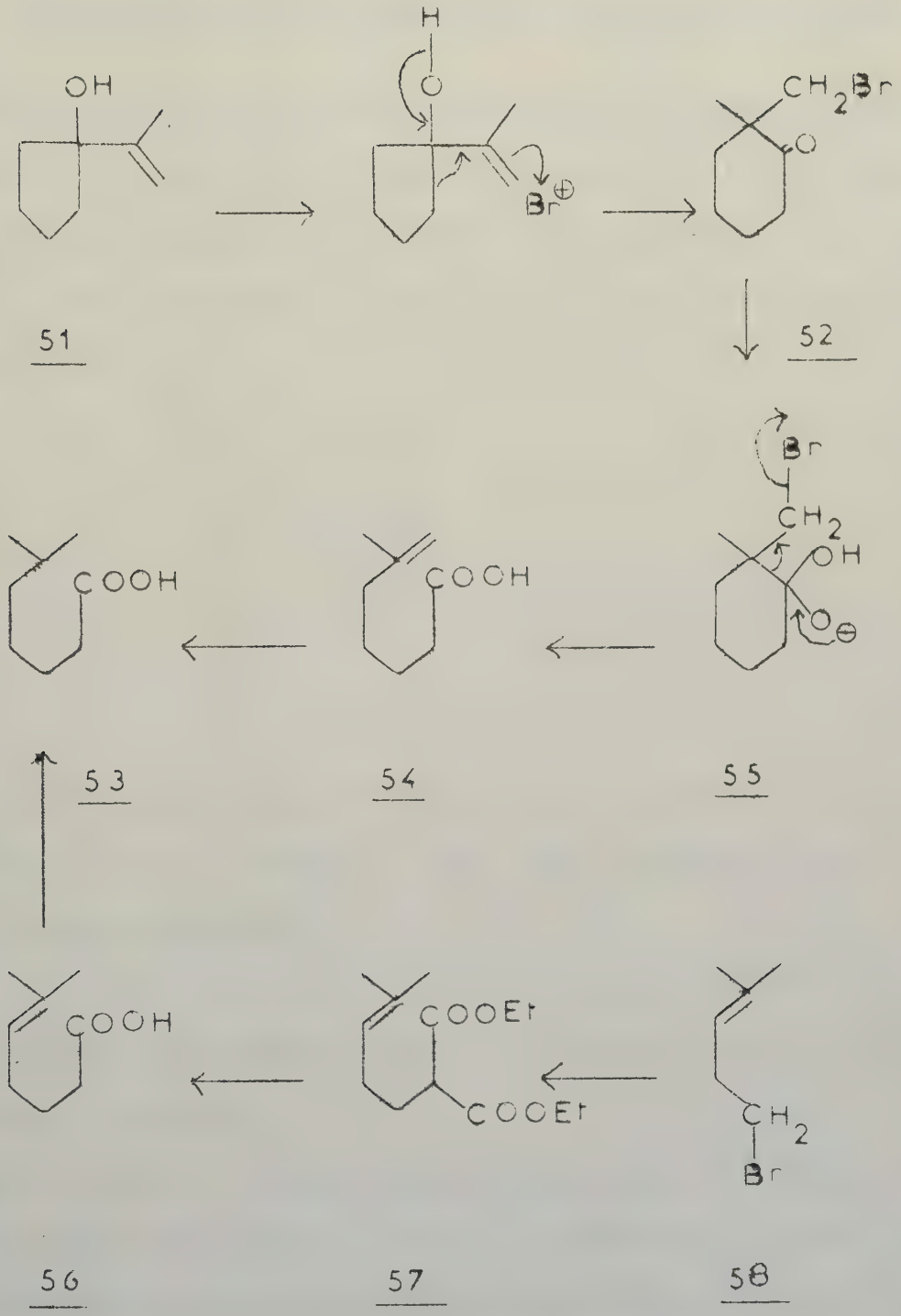


Nous avons donc appliqué ces conditions: N bromosuccinimide et acide perchlorique dilué dans le dioxanne,à l'isopropényl cyclopentanol (51).La réaction est exothermique et le produit de la réaction ne peut être distillé,car il se décompose dès 60° .Cependant il est possible d'isoler ce produit en évaporant les solvants sous vide et sans dépasser la température de40°.Le produit brut présente à l'infra rouge une belle bande carbonyle à 1713cm^{-1} en accord avec la formule d'une méthyl-2 bromométhyl-2 cyclohéxanone (52) dont la formation est expliquée par le schéma du tableau ci-après.Cette bromo cétone (52) est bien caractérisée par une semicarbazone et une dinitro-2,4 phénylhydrazone.Afin de prouver sa structure, nous avons appliqué une fragmentation en milieu basique, caractéristique des cétones β halogénées (68),développéenotamment par A.Eschenmoser et A.Frey (69);on sait par exemple que la bromofenchone est transformée par la potasse en acide γ-fencholénique (70):



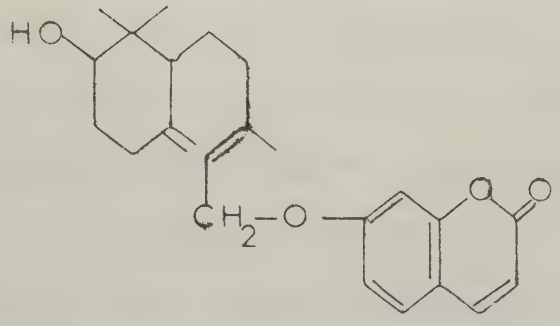
Nous avons traité la βbromo cétone (52) par la potasse aqueuse à reflux et isolé un acide devant être le méthyl-6 heptène-6 oique (54).Cet acide et son amide présentent en effet à l'infra rouge les caractéristiques du méthylène.Sa structure a été vérifiée par hydrogénation catalytique en méthyl-6 heptanoique (53) dont l'amide est identique à un échantillon authentique préparé de la manière suivante.

La transposition homoallylique du diméthyl cyclopropyl carbinol (41) donne facilement le bromure (58).Par condensation avec l'ester malonique,on obtient le diester (57) dont la saponification et la décarboxylation conduit à l'acide (56). Par hydrogénation catalytique on obtient finalement le méthyl-6 heptanoique (53).


OH
H
O
Br⊕
CH2Br
O
51
52
Br
CH2
OH
O⊖
COOH
COOH
COOH
53
54
55
COOEt
COOEt
COOH
CH2
Br
56
57
58

D-"Ethoxy γ-cyclohomocitral" et carbinol apparenté

Les terpènes supérieurs sont connus pour porter souvent un groupe hydroxyle sur le carbone voisin de celui porteur du groupement gem diméthyle. Tout récemment desauteurs suisses (71) ont déterminé la structure du farnésiférol-B comme étant la suivante:



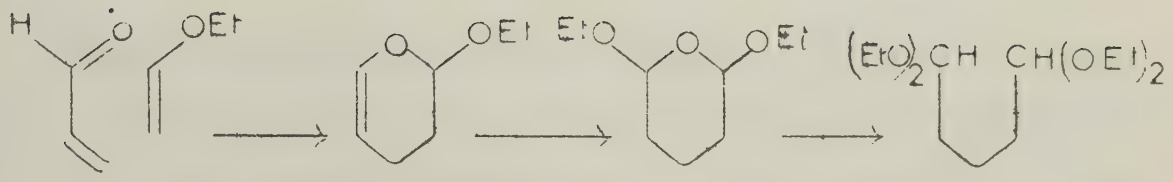
Cette formule est intéressante par la présence simultanée d'une fonction alcool et d'un groupe méthylène sur le noyau diméthylcyclohéxane.

Il nous a donc paru utile de faire la synthèse d'un γ-cyclohomocitral avec une fonction oxygénée dans le voisinage du gem diméthyle.

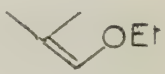
Les produits de départ sont l'acroléine et l'éthyl vinyl éther qui sont condensés en éthoxydihydropyranne (59) Par addition d'éthanol, on obtient le diéthoxytétrahydropyranne (60) (72) Un traitement plus énergique par l'éthanol et l'acide chlorhydrique permet l'ouverture en diacétal (61) du glutaraldéhyde (73)

On savait que l'énol éther éthylique (62) de l'isobutanal était capable de réagir avec des acétals en présence de trifluorure de bore (74).Nous avons fait agir l'énol éther (62) sur un grand excès de diacétal (61) afin de limiter la réaction d'un seul côté de la molécule.Nous avons ainsi pu obtenir le produit d'addition (66) et récupérer le diacétal en éxcès. En hydrolysant ce nouveau diacétal (66) par l'acide acétique aqueux en présence d'acétate de sodium,le dialdéhyde intermédiaire (65) est aussitôt cyclisé en aldéhyde éthylénique (64) dont les propriétés spectrales appuient la structure.Le bon rendement (75%) pourrait s'expliquer par la présence du groupe gem diméthyle qui non seulement interdit la cyclisation en un mélange de deux aldéhydes éthyléniques,mais qui aussi favorise la cyclisation comme cela est connu dans d'autres cas (75)

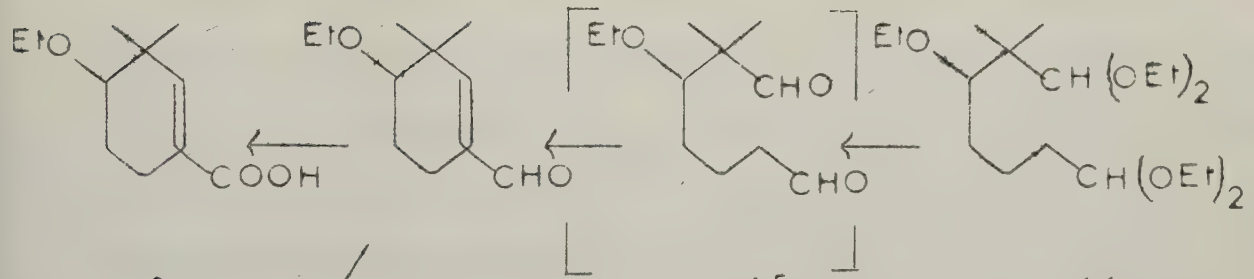
L'aldéhyde éthylénique (64) est oxydé par la méthode de Delépine et Bonnet (76) en acide (63) et réduit par l'hydrure de lithium et d'aluminium en carbinol (67).
Le vinyl éther correspondant (68) est thermiquement transposé en "éthoxy γ-cyclohomocitral" (69).Par réduction,on obtient finalement un "éthoxy γ-cyclohomogéraniol" (70).



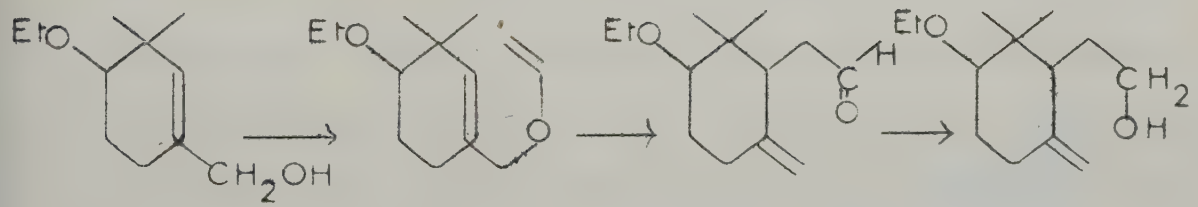
59 60 61



62



63 64 65 66



67 68 69 70

PARTIE EXPERIMENTALE

Diméthyl-2,2 cyano-4 butyraldéhyde

Un mélange d'isobutyraldéhyde 10,6cm^3 et d'acrylonitrile 91,2 cm^3 est versé lentement en 90mn. dans un mélange de 45,6cm^3 d'isobutyraldéhyde fraichement distillé et 3cm^3 de potasse aqueuse à 50% en laissant monter la température de 40 à 50°. Après l'addition,le mélange est agité 5mn. à 50-53°,puis repris à l'éther,neutralisé à l'acide chlorhydrique 2N.,lavé à l'eau et séché sur sulfate de sodium.La distillation conduit à 74g. Rdt. 38% , d'aldéhyde $Eb_{0,4}$= 74-78° ; n_D^{20} = 1,4358 (littérature (46) $Eb_{0,1}$= 70-75°;n_D^{20} = 1,4349)

Dioxalanne correspondant (3)

Un mélange de 86g. d'aldéhyde,129g. de glycol,2g.d'acide para toluène sulfonique dans 400cm^3 de benzène est chauffé à reflux une nuit,dans un ballon muni d'un séparateur de phase.La solution benzénique est ensuite jetéedans une solution de carbonate de sodium ,lavée deux fois au carbonate de sodium aqueux,à l'eau et séchée sur carbonate de potassium.Par distillation,on obtient 99g.,Rdt.85%, $Eb_{0,8}$ = 95-100° ; n_D^{20} = 1,4526

analyse : $C_9H_{15}O_2N$, Calc. % : C 63,88 H 8,94
Tr. 64,03 8,73

Triméthyl-2,4,4 cyclohéxène-2 one-1 (9) (77)

On ajoute 15g. de dioxalane nitrile (3) à une solution de bromure d'éthyle magnésium dans 200cm^3 de benzène,faite à

partir de 6,75g. de magnésium,26,2cm^3 de bromure d'éthyle et 250cm^{3}d'éther anhydre .Le mélange est chauffé avec agitation 40h. à 75°.Le magnésien est jeté dans 100cm^3 d'eau glacée,puis traité 1h. à froid avec 20cm^3 d'acide sulfurique à 30%.Le mélange est ensuite entrainé à la vapeur d'eau.Le distillat est saturé de chlorure de sodium,extrait au benzène,séché sur sulfate et distillé.On obtient 3g. de cétone,Rdt. 25%, Eb_{15}=80-85° n_D^{20} = 1,4722

Dinitro-2,4 phénylhydrazone F: 164° (littérature (78), Eb_{10} = 67-68° ;2,4 DNP. F: 164-165°)

Triméthyl-2,4,4 cyclohéxène-2 ol-1 (12)

A une solution refroidie de 7g. de cétone (9) dans 50cm^3 d'éther anhydre,on verse une suspension de 1,3g. d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 50cm^3 d'éther anhydre . Après 2h. d'agitation à la température ordinaire ,le mélange est traité par de l'eau,la phase éthérée décantée et lavée à l'eau, séchée sur carbonate de potassium et distillée.On obtient 5,5g.,Rdt. 77%, d'alcool Eb_{12}= 75-80° ; n_D^{20} = 1,4728. (littérature (50) Eb_{760}= 192°)

Acide géranique

A une solution de 49g. de citral fraichement distillé,dans 25cm^3 d'alcool,onajoute de l'oxyde d'argent juste précipité à partir de 170g. de nitrate d'argent et 245cm^3 d'eau.En maintenant une bonne agitation,on ajoute lentement en refroidissant

une solution de 49g. de soude dans 100cm^3 d'eau.On agite deux jours et demi.Après filtration,le précipité est lavé à l'eau chaude,la solution basique est lavée à l'éther;puis acidifiée à l'acide sulfurique et extraite à l'éther;la solution éthérée est lavée à l'eau,séchée sur sulfate et distillée deux fois: 40g.,Rdt. 74%,$Eb_{0,5}$= 123° ;n_D^{20} = 1,4872 (littérature (79), Eb_{14} = 150-152°)

Acide α cyclo géranique

On ajoute 4cm^3 d'acide sulfurique concentré à une solution contenant 40g. d'acide géranique dans 68cm^3 d'acide formique pur,et laisse la nuit à la température ordinaire,après avoir amorcé la cristallisation.Le précipité est essoré,lavé à l'acide formique 50% puis à l'eau et recristallisé du mélange méthanol,eau : 31g.,Rdt. 77%,F: 103°(littérature (80) F:101°)

Triméthyl-2,4,4 cyclohéxène-2 ol-1 (12)

On ajoute par petites portions 40g. d'acide α cyclogéranique à une solution chaude de 51g. d'oxyde jaune de mercure dans 180cm^3 d'acide acétique puis chauffe 1h. au bain marie,jusqu'à cessation du dégagement gazeux.Le mélange est étendu d'eau et extrait l'éther de pétrole,la phase organique est lavée à l'eau puis au bicarbonate de sodium.Après distillation de l'éther de pétrole,le résidu est chauffé à reflux 1h. avec 60g. de potasse dans l'eau et 250cm^3 de méthanol.Le méthanol est distillé,puis après avoir ajouté de l'eau,la phase orga-

nique est extraite à l'éther de pétrole,lavée à l'eau,à l' acide sulfurique 2N.,à l'eau et séchée sur carbonate de potassium.Après distillation,on obtient 22,7 g.Rdt. 68%, Eb_{14}= 86°; n_D^{20} = 1,4751 .

Cyclogéraniolènes à partir de l'isophorone selon(53)

On dissous la plus grande partie de 30g. de potasse dans 150 cm^3 de diéthylène glycol au bain marie;on ajoute 50g. d'isophorone et 50cm^3 d'hydrate d'hydrazine à 99% et chauffe à reflux 1h., puis on distille un mélange hétérogène.Après avoir recueilli 40cm^3 de couche supérieure on rajoute 20cm^3 d'hydrate d'hydrazine et poursuit la distillation.On décante,extrait à l'éther, sèche sur sulfate de sodium et distille 28g.,Rdt. 65%, Eb.=134-136°;n_D^{20} = 1,4428 (littérature Eb= 134°;n_D^{25}= 1,4408)

Diméthyl hepténol (5)

Il est préparé par action du réactif de Grignard de l'iodure de méthyle sur la méthyl hepténone,Rdt. 85% Eb_{15} = 84°; n_D^{20}= 1,4480, (littérature (81) Eb_{13} = 77-78°; n_D^{20} = 1,4479.

Cyclisation du diméthyl hepténol (5) en α-cyclogéraniolène(8)

On chauffe à reflux durant 15mn. 41g. d'alcool (5) en présence de 200g. d'acide orthophosphorique cristallisé pur,dans un ballon tricol muni d'un agitateur,puis on jette dans l'eau, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur chlorure de calcium et distille 28,3g. Rdt 82%, Eb. =134-138°;n_D^{20}= 1,4468. (littérature Eb_{735} = 138-142°)

La chromatographie en phase vapeur est effectuée sur appareil Prolabo avec une colonne Silicone 450M. à 134° sous 530g. de pression d'hydrogène.L'échantillon authentique d'α-cyclogéraniolène,provenant de la cyclisation se présente avec un pic symétriquel'échantillon provenant de la réaction de Wolff Kishner présente deux pics,dont l'un est exalté par mélange avec l'authentique.Les calculs de surface conduisent à 46% d'α-cyclogéraniolène dans le mélange.

Oxydation sélénieuse du mélange de cyclogéraniolènes

On agite magnétiquement 41 g. de cyclogéraniolène,70cm^3 d'anhydride acétique et 41g. d'anhydride sélénieux,le mélange reste hétérogène après une nuit d'agitation.Le précipité est filtré et les deux couches liquides sont distillées,on obtient 7,3g.,Rdt. 12%,d'acétate Eb_{20}= 90-94°;n_D^{20}= 1,4611 (littérature (53) Rdt.33%;Eb_{10}= 84;5 ;$n_D^{18,9}$= 1,4620)

Vinyloxy-1 triméthyl-2,4,4 cyclohéxène-2 (12 bis)

Un mélange de 5g. de triméthyl-2,4,4 cyclohéxène-2 ol-1 (12) 40cm^3 d'oxyde d'éthyle et de vinyle,5000mg. d'acétate mercurique,est chauffé à reflux 40h.,puis distillé sur carbonate de potassium,conduisant à 4,5g. ,Rdt.76% de vinyl éther:

Eb_{12} = 76-80°; n_D^{20} = 1,4674.

α-cyclohomo citral (17)

1g. de vinyl éther précédent est chauffé,sous azote,pendant 2h. à 180-190° et distillé ensuite,conduisant à 700mg. d'α-cyclo homo citral , Eb_{13}= 85-90°, n_D^{20} = 1,4780.

spectre I.R. 1700(aldéhyde),1650,820(double liaison),cm^{-1}

La Semicarbazone recristallisée dans l'alcool fond à 167°,la littérature (61) indique Eb_{12} = 90-91°;n_D^{20}= 1,4783,SC. F:168-169° .

Diméthyl-4,4 cyclohéxène-2 one-1 (10)

On opère selon Conia et Le Craz (48): On ajoute 15cm^3 d'une solution normale de méthylate de sodium dans le méthanol à un mélange de 0,5 mole d'isobutanal,0,5 mole de méthyl vinyl cétone fraichement distillée (contenant un peu d'hydroquinone) et 150cm^3 de méthanol anhydre en maintenant la température vers50°,on laisse 1h. à la température ordinaire,puis neutralise à l'acide acétique et jette dans l'eau.Après extractions à l'éther en saturant de chlorure de sodium la couche aqueuse,on lave la couche éthérée à l'eau saturée de chlorure de sodium.Après évaporation de l'éther,on distille 26g. de produit Eb_{12}= 65-85°.Une seconde distillation à l'aide d'une colonne à bande tournante conduit à 5,5g.,Rdt.8,4% de liquide pur Eb_{12}= 69-70°;n_D^{20}= 1,4725.

spectre U.V. λ_{max} = 226mμ ε = 11980 (alcool)

Dinitro-2,4 phénylhydrazone F: 141°

(littérature (48) Eb_{15}= 72°;n_D^{20}= 1,4696 λ_{max}=226mμ, ε = 1200 (alcool);2,4-DNP. F: 144°. - (82) Eb_{20}= 72,5-73;5;n_D^{20}= 1,4751 2,4-DNP. F : 142°)

Diméthyl-4,4 cyclohéxène-2 ol-1 (11)

On ajoute une suspension de 1,4g. d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 50cm^3 d'éther anhydre à une solution refroidie de ^{9}g. de cétone (10) dans 50cm^3 d'éther anhydre.Après deux heures d'agitation à la température ordinaire,le mélange est hydrolysé par de l'eau et décanté;la phase éthérée est lavée à l'eau,séchée sur carbonate de potassium et distillée.On obtient 5,8g.,Rdt 65%,d'alcool (11) Eb_{15}= 82°;n_D^{20} = 1,4688 .

Vinyloxy-1 diméthyl-4,4 cyclohéxène (14 bis)

Un mélange de 3,6 g. de diméthyl-4,4 cyclohéxène-2 ol-1 (14) 25cm^3 d'éther oxyde d'éthyle et de vinyle est chauffé à reflux en présence de 300mg. d'acétate mercurique durant 24h.Après distillation sur carbonate de potassium,on obtient 3g.,Rdt. 70%,de vinyl éther (14 bis) Eb_{14}= 72° ; n_D^{20} = 1,4631.

(Diméthyl-2,2 cyclohéxèn -5 yl-1) acétaldéhyde (18)

2,5g. de vinyl éther précédent,chauffé 2h.45mn. sous azote à 180° est ensuite distillé,conduisant à 1,1g. d'aldéhyde,Rdt. 50%, Eb_{12} = 86-90° ; n_D^{20} = 1,4722.

Dinitro-2,4 phénylhydrazone F: 90° (méthanol)

analyse : $C_{16}H_{20}O_4N_4$, Calc. % : C 57,82 H 6,07 N 16,86
Tr. 57,63 6,11 16,73

(Triméthyl-2,2,6 cyclohéxèn-5 yl-1) acétone (13)

On ajoute 20 gouttes d'éther anhydre saturé d'acide chlorhydrique sec à un mélange refroidi de 5g. d'alcool (12) 8,5g.

d'isopropényl éthyl éther,puis on laisse la nuit à la température ordinaire.Ensuite on chauffe 4h . au bain marie.On agite la solution refroidie avec du carbonate de potassium sec,filtre la solution et distille le liquide volatile.Le liquide restant est chauffé sous azote à 180°,1h.,puis distillé On sépare 2,7g.,Rdt. 42% de cétone,contenant de l'alcool de départ enfaible proportion,décelable au spectre I.R.La cétone est purifiée par le réactif T. de Girard:

On chauffe 1h. au bain marie,la cétone,2,7g. dans 40cm^3 d'alcool absolu,4cm^3 d'acide acétique,avec 4g. de réactif. Puis on ajoute au mélange environ 400 cm^3 d'une solution glacée de 3,15g. de soude dans 500cm^3 de façon à amener le Ph. à 6.On extrait trois fois à l'éther la solution glacée,puis on ajoute 32cm^3 d'acide chlorhydrique concentré et laisselh. à la température ordinaire.Ensuite on extrait trois fois à l'éther,lavela couche éthérée à l'eau,au bicarbonate de sodium aqueux et sèche sur sulfate de sodium.La distillation conduit à 1,3g. ,Eb_{11} =105-107° ; n_D^{20} = 1,4734

analyse : $C_{12}H_{20}O$, Calc. % : C 79,94 H 11,18
Tr. 79,80 11,06

Semicarbazone F : 150-152° (méthanol,eau)

analyse : $C_{13}H_{23}O\,N_3$, Calc. % : C 65,78 H 9,77 N 17,71
Tr. 66,31 9,91 17,60

(Triméthyl-2,2,6 cyclohéxèn-5 yl-1)acétophénone (16)

On ajoute 12 gouttes d'éther anhydre saturé d'acide chlorhydrique sec à un mélange refroidi de 4,6g. d'alcool (12) et 10g. d'α-méthoxy styrène et laisse la nuit à la température ordinaire puis on chauffe 3h. au bain marie. On agite la solution refroidie avec du carbonate de potassium sec, filtre et distille une fraction volatile (Eb_{20}= 70°), puis le liquide résiduel est chauffé 2h. à 175°-185° sous azote. La distillation conduit à 3,5g., Rdt. 44%, $Eb_{0,4}$= 136° ; n_D^{20} = 1,5340

analyse : $C_{17}H_{22}O$, Calc. % : C 84,25 H 9,15
Tr. 83,75 9,02

Dinitro-2,4 phénylhydrazone F: 149° (chloroforme, méthanol)

analyse : $C_{23}H_{36}O_4N_4$, Calc. % : C 65,38 H 6,20 N 13,26
Tr. 65,28 5,63 12,75

Semicabazone F: 180-183° (méthanol)

analyse : $C_{18}H_{25}O\,N_3$, Calc. % : C 72,20 H 8,42 N 14,04
Tr. 72,40 8,34 14,73

Diméthyl-2,2 pentène-4 al (23,R = H)

Cet aldéhyde a été obtenu selon K.C.Brannock (92) avec 60% de rendement après distillation à l'aide d'une colonne à bande tournante: Eb= 123-124°5 ;n_D^{20} = 1,4182 (littérature: Eb= 124°-125°;n_D^{20} = 1,420).

Dioxolanne(24)

on chauffe à reflux une nuit,62g. d'aldéhyde (23,R = H),80cm^3 de glycol,1,5g. d'acide para toluène sulfonique et 300cm^3 de benzène dans un ballon muni d'un séparateur de phase.La solution froide est jetée sur une solution de carbonate de sodium, la couche organique est désantée,lavée à l'eau,puis séchée sur carbonate,la distillation conduit à 70g.,Rdt. 81%,de dioxolanne (24) Eb_{30} = 83°.

Essai de condensation radicalaire avec le cyano acétate d'éthyle

On chauffe durant 4h.30mn. à 120° un mélange de 10g. de dioxolanne (24), 21,8g. de cyano acétate d'éthyle et 2,12g. de peroxyde de benzoyle,la solution éthérée du mélange est ensuite lavée avec une solution de sulfate ferreux,puis du bicarbonate aqueux puis est séchée sur carbonate de potassium sec .La distillation conduit à 4g. ,Rdt 23%,d'un produit $Eb_{1,3}$= 150°-152°;n_D^{20} = 1,4638,présentant à l'infra rouge l'absorption du nitrile à 2230cm^{-1}.

Diméthyl-2,2 pentène-4 oique (21)

On verse lentement,en agitant une solution de 11g. de soude dans 200 cm^3 d'eau à une solution de 6,8g. d'aldéhyde (23,R=H) 50 cm^3 d'eau,65 cm^3 d'alcool et 31 g. de nitrate d'argent.On agite une nuit à froid puis filtre la solution,lave à l'éther et acidifie à l'acide chlorhydrique 6N,l'acide est extrait à l'éther,lavé à l'eau et séché sur sulfate de sodium.La distillation conduit à 3,5 g.Rdt 45% ;Eb_{30}=116° ; n_D^{20}=1,4338.

Triméthyl-2,2,3 pentène-4,al (23,R=CH_3)

On chauffe à reflux durant 38 h. dans un ballon surmonté d'une colonne à hélices et d'un séparateur de phase,un mélange de 42g. d'alcool crotonique,63 g. d'isobutyraldéhyde,200 cm^3 de paracymène et 250 mg. d'acide paratoluène sulfonique.Puis on distille un liquide Eb= 140-150°.La redistillation conduit à 17,5 g. Rdt 16% ;Eb = 144-145° ;n_D^{20}= 1,4382.

(littérature (96) Eb =145-146° ;n_D^{20} =1,4307)

Dinitro-2,4 phénylhydrazone F=124° (méthanol)

analyse : $C_{14}H_{18}O_4N_4$,	Calc.% :	C 54,89	H 5,92	N 18,29
	Tr.	55,16	6,01	18,21

Semicarbazone F=146° (méthanol)

analyse : $C_9H_{17}ON_3$,	Calc.% :	C 58,98	H 9,35	N 22,93
	Tr.	58,98	9,38	22,84

Diméthyl-2,2 isobutoxyméthylène-6 cyclohexanone-1 (27)

On opère selon W.S. Johnson et H.Posvic (59).La formylation de la diméthylcyclohexanone est effectuée à l'aide du formiate

d'éthyle en présence de méthylate de sodium dans le toluène,on obtient 80% de formyl cétone (26) Eb_{15}=85° (littérature Eb_{11}=80°) L'énol éther isobutylique (27) est obtenu avec 70% de rendement en refluant une nuit à l'aide d'un séparateur de phases,la formyl cétone (26) et l'isobutanol en présence d'acide paratoluène sulfonique comme catalyseur.$Eb_{0,05}$ 110°

Formyl-1 diméthyl-3,3 cyclohéxène-1 (32)

Une solution de 100 g. d'isobutyl éther (27) dans 170 cm^3 d'éther anhydre est versée dans une suspension refroidie de 20 g. d'hydrure de lithium aluminium dans 680 cm^3 d'éther.Le mélange est ensuite porté à reflux 45 mn.Après refroidissement,l'excès d'hydrure est détruit par l'eau (130 cm^3) puis on ajoute 780cm^3 d'acide sulfurique 12N en maintenant le bain à 10-20°,on agite ensuite 1h. à 5-10°.Après décantation,la phase éthérée est lavée à l'eau,au bicarbonate de sodium,puis séchée sur sulfate de sodium.La distillation conduit à 44g. Rdt 67% d'aldéhyde(32) Eb_{19}=83-88° ;n_D^{20}=1,4824

Dinitro-2,4 phénylhydrazone F =185° (littérature (60) Eb_{14}=77-80° ; n_D^{20}=1,4834 ;2-4 DNP F=187-189°5)

Hydroxyméthyl-1 diméthyl-3,3 cyclohéxène-1 (31)

Une suspension de 9,6 g. d'hydrure de lithium aluminium dans 200cm^3 d'éther anhydre est ajoutée à une solution refroidie de 50 g. d'aldéhyde (32) dans 200 cm^3 d'éther;puis le mélange est abandonné 2 h.à la température ordinaire.Après hydrolyse par de l'eau,la phase éthérée est lavée à l'eau ,séchée sur

carbonate de potassium et conduit après distillation à 43,3g. Rdt 86% d'alcool Eb_{19}=95-100° ; n_D^{20}=1,4804 (littérature (60) Eb_{11}=88-92° ; n_D^{21}=1,4790)

Vinyloxyméthyl-1 diméthyl-3,3 cyclohéxène-1(30)

Un mélange de 10 g. d'alcool(31) et 30 g. d'éther oxyde d'éthyle et de vinyle est chauffé à reflux, en présence de 500 mg. d'acétate mercurique pendant 20 h.Une distillation sur carbonate de potassium conduit à 7 g.,Rdt 60% ,de vinyl éther(30) Eb_{14}=79-83° ; n_D^{20}=1,4711

γ-cyclohomocitral (33)

7 g. d'éther vinylique (30) chauffés sous azote à 175° pendant 90 mn. conduisent à 5g.,70% d'un aldéhyde dont le spectre I.R. est identique à celui publié par G.Ohloff et G.Schade (56)$Eb_{0,7}$=52-55° ; n_D^{20}=1,4818 semicarbazone F=186° (littérature(56) n_D^{20}=1,4811 ;S.C. F =187°)

γ-cyclohomogéraniol (29,R=H)

Une suspension de o,28 g. d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 50 cm^3 d'éther anhydre est ajoutée à une solution de 3,7g. d'aldéhyde (33) dans 40 cm^3 d'éther anhydre.Le mélange est reflué 1 h. puis hydrolysé par le minimum d'eau et extrait à l'éther.Après séchage sur carbonate de potassium la distillation conduit à 3 g.,89% de γ-cyclohomogéraniol Eb_2=97° ; n_D^{20}=1,4877 (littérature (56) n_D^{20}= 1,4878)

Le dinitro-3,5 benzoate fond à 85° et ne dépresse pas en mélange avec un échantillon authentique.

(Diméthyl-2',2' méthylène-6' cyclohéxyl-1')-1 propanol-2

(29, R =CH_3)

Une solution de 2,5 g. d'aldéhyde (33) dans 10 cm^3 d'éther anhydre est ajoutée à une solution d'iodure de méthyl magnésium faite à partir de 1,8 g. de magnésium, 30 cm^3 d'éther anhydre et 6 cm^3 d'iodure de méthyle.Le mélange est chauffé à reflux 4 h. puis jeté dans une solution saturée de chlorure d'ammonium.Après extraction à l'éther,lavage au thiosulfate de sodium à 80 g./l. ,puis à l'eau et séchage sur carbonate de potassium,on obtient 2 g. d'alcool (29,R = CH_3) 80%.

$Eb_{0,9}$=76° ; n_D^{20}=1,4803

analyse : $C_{12}H_{22}O$ Calc. % : C 79,06 H 12,16
Tr. 78,79 12,01

(Diméthyl-2',2' méthylène-6' cyclohéxyl-1')-1 butanol-2

(29, R = C_2H_5)

Une solution de 2,5 g. d'aldéhyde (33) dans 10 cm^3 d'éther anhydre est ajoutée à une solution de bromure d'éthyl magnésium faite à partir de 1,8 g. de magnésium,30 cm^3 d'éther anhydre,7 cm^3 de bromure d'éthyle.Le mélange est chauffé à reflux 4 h. puis jeté dans une solution de chlorure d'ammonium saturé,lavé à l'eau après extraction à l'éther et séché sur carbonate de potassium,la distillation conduit à 2,3 g d'alcool (29, R = C_2H_5) $Eb_{,8}$= 77-80°; n_D^{20}=1,4803

analyse : $C_{13}H_{24}O$, Calc. % : C 79,53 H 12,32
Tr. 79,52 12,27

(Diméthyl-2',2'méthylène-6' cyclohexyl-1')-2oxo-3 butanoate d'éthyle (35)

Un mélange de 10 g. de carbinol(31),8,2 g. de β éthoxy crotonate d'éthyle et 100 mg. de sulfate acide de potassium est chauffé de 140 à 160° en maintenant une distillation de l'éthanol formé (2 g. après 3 h.)Le céto ester est ensuite distillé sous vide :Rdt 41% ; $Eb_{1,2}$=109-115°;n_D^{20}=1,4804

Décarboxylation de (35)

On chauffe à reflux 2 h. un mélange de 2 g. de cétoester (35) 2 g. de potasse, 3,6 cm^3 d'eau et 25 cm^3 d'alcool à 95°,la plus grande partie de l'alcool est évaporée,puis la solution est étendue d'eau,extraite à l'éther, la phase éthérée est lavée à l'acide chlorhydrique,à l'eau,puis séchée sur sulfate la distillation conduit à 0,5 g. de cétone $Eb_{1,3}$=70-75° n_D^{20}=1,4750 présentant à l'infra-rouge les absorptions: 1715,1160 (méthyl cétone) 1640,885 (méthylène) cm^{-1}.

Diméthyl-2,2 méthylène-6 cyclohéxyl-1 acétone (34)

On ajoute 7 gouttes d'éther anhydre saturé d'acide chlorhydrique à un mélange refroidi de 5 g.d'alcool (31),6,15 g. d'isopropènyl éther et 10 cm^3 de benzène.On laisse la nuit à température ordinaire,puis chauffe 4 h. au bain marie.On agite la solution froide avec de carbonate de potassium sec,filtre et distille la partie volatile vers 60°.Le liquide restant est chauffé une heure à 180° et distillé directement:4,5 g.,Rdt70% Eb_{16}=105-110° ; n_D^{20}=1,4730

Spectre I.R. : 1725,1160 (méthyl cétone) 1650,890 (méthylène)cm^{-1}

analyse : $C_{12}H_{20}O$, Calc. % C 79,94 H 11,18
Tr. 79,60 10,96

semicarbazone F = 184°5 (méthanol,eau)

analyse : $C_{13}H_{23}O\,N_3$, Calc. % : C 65,78 H 9,77 N 17,71
Tr. 65,79 9,84 18,06

Diméthyl-2,2 méthyléne-6 cyclohéxyl-1 acétophénone (36)

On ajoute 12 gouttes d'éther anhydre saturé d'acide chlorhydrique sec à un mélange refroidi de 5 g. de carbinol (31),10g. d'α méthoxy styrène.On laisse une nuit à la température ordinaire,puis on chauffe 4 h. au bain marie.Après refroidissement,on agite avec du carbonate de potassium sec.On filtre la solution puis distille 5 g. de liquide volatil Eb_{14}=62°,puis chauffe le résidu 1h. à 185° et distille directement :5 g.Rdt57% de cétone (36) $Eb_{0,9}$=132° ; n_D^{20}=1,5344

spectre I.R. 1690(cétone) 1640,888 (méthylène) cm^{-1}

Dinitro-2,4 phénylhydrazone F =120° (méthanol,chloroforme)

analyse : $C_{23}H_{36}O_4N_4$, Calc. % N 13,26
Tr. 13,53

Semi carbazone F =146° (méthanol,eau)

analyse : $C_{18}H_{25}ON_3$, Calc. % : N 14,04
Tr. 14,41

Hydroxy-1,carboxy-1 méthyl-2 cyclopentane (38)

On opère selon Chakravarti (63)

La méthyl-1 cyclohexanone 11,2g. (provenant de l'oxydation chromique du méthyl-2 cyclohexanol) est bromée en solution dans 40cm^3 d'acide acétique par 11cm^3 de brome.La dibromo méthyl cyclohéxanone précipite du mélange et est jetée dans de l'eau glacée puis essorée et lavée à l'eau.Le bromure est traité par 30g. de potasse dans 75cm^3 d'eau à reflux 45mn. Après traitement habituel,l'acide (38) brut est recristallisé (10,1g.)

Hydroxy-1 méthoxy carbonyl-1 méthyl-2 cyclopentane (41)

L'acide précédent est chauffé à reflux 20h. en solution dans le chlorure de méthylène (2volumes) avec un volume de méthanol et 2% d'acide sulfurique concentré.Le traitement habituel conduit à 40% d'ester.

Pinacol (40)

Obtenu avec 75% de rendement en utilisant 3 moles d'iodure de méthyle magnésium pour une mole d'ester.

Mélange des deux cétones (39) et (42)

La transposition est effectuée par distillation en présence d'une solution aqueuse d'acide oxalique à 10% rendement 70%

Hydroxyméthylène-6 triméthyl-2,2,3 cyclohexanone (43)

A une suspension de méthylate de sodium dans le toluène (15g. de sodium dissous dans 150cm^3 de méthanol ,le méthanol étant évaporé et remplacé par 300cm^3 de toluène anhydre),on ajoute

en refroidissant,47g. du mélange des deux cétones (39) et (42) 40g. de formiate d'éthyle.On laisse sous atmosphère d'azote avec agitation pendant 18h. à la température ordinaire.Après traitement à l'eau glacée,la phase toluènique est lavée à la soude diluée,les solutions aqueuses rassemblées sont extraites à l'ether puis acidifiées et réextraites à l'éther.La solution éthérée ainsi obtenue,lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium,conduit par distillation à 28g. de formylcétone:

Eb_{17}= 104-105° ; n_D^{22}= 1,4993.

La fraction neutre,conduit après traitement habituel à 10g. de triméthyl-1,3,3 cyclohexanone-2 (21% du mélange)

Eb_{25}= 78-80° ; n_D^{23} =1,4621 .Dinitrophénylhydrazone F: 139-141° (lit. 140-141°).

Isobutoxy méthylène-6 triméthyl-2,2,3 cyclohéxanone-1 (44)

Un mélange de 28g. de formyl cétone (43),20g. d'alcool isobutylique,70cm^3 de benzène anhydre et 200mg. d'acide para toluène sulfonique est chauffé à reflux 6h.dans un ballon muni d'un séparateur de phase .La solution benzènique est ensuite lavée à la soude diluée,séchée sur sulfate de sodium et distillée:27g. d'énol éther (44),Rdt. 73% ,

$Eb_{0,1}$ = 95° ; n_D^{20} = 1,4800.

Formyl-1 triméthyl-3,3,4 cyclohéxène-1 (45)

Une solution de 27g.d'énol éther isobutylique (44) dans 30cm^3 d'éther anhydre est ajoutée à une suspension de 5,8g. d'hydrure

de lithium aluminium dans 150cm^3 d'éther anhydre.Le mélange est chauffé à reflux 55mn.;après hydrolyse par 40cm^3 d'eau, le mélange,refroidi par l'eau glacée est agité 1h. avec 230 cm^3 d'acide sulfurique 12N.La phase éthérée est décantée,lavée à l'eau,au bicarbonate de sodium;à l'eau et séchée sur sulfate de sodium.La distillation conduit à 13,1g. ;Rdt 72% d'aldéhyde (45) Eb_{18}= 100-102° ; n_D^{20} = 1,4848

spectre I.R. 2690,1680 (aldéhyde),1618 cm^{-1}

spectre U.V. λ_{max}= 230,6mμ. ε = 10700 (alcool)

Dinitro-2,4 phénylhydrazone F: 161° (chloforme,méthanol)

spectre U.V. λ_{max}= 378 mμ. ε = 46200 (alcool)

analyse : $C_{16}H_{20}O_4N_4$, Calc. % : C 57,82 H 6,07 N 16,86
Tr. 57,67 6,17 17,03

Semicarbazone F: 121 (méthanol)

spectre U.V. λ_{max}= 263,6 mμ . ε = 38600

analyse : $C_{11}H_{19}ON_3$, Calc. % : C 63,12 H 9,15 N 20,08
Tr. 63,36 9,19 19,98

Hydroxy méthyl-1 triméthyl-3,3,4 cyclohéxène-1 (46)

Une suspension de 2,1g. d'hydrure de lithium aluminium dans 40cm^3 d'éther anhydre est ajoutée à une solution refroidie par l'eau glacée,de 9,5g. d'aldéhyde (45) dans 40cm^3 d'éther anhydre.Le mélange est agité 2h.30mn. à la température ordinaire .Après hydrolyse par de l'eau,la phase éthérée est lavée deux fois à l'eau et séchée sur carbonate de potassium.La distillation conduit à 6g. Rdt. 65%,d'alcool (46)

$Eb_{0,8}$ = 72-74° ; n_D^{20} = 1,4820

spectre I.R. 3300,1650cm^{-1}

analyse : $C_{10}H_{18}O$, Calc. % : C 77,86 H 11,76

Tr. 77,44 11,71

Vinyl oxy-, méthyl-1 triméthyl-3,3,4 cyclohéxène-1 (49)

Un mélange de 5g. de carbinol(46) et de 30 cm^3 d'éther oxyde d'éthyle et de vinyle est chauffé à reflux 40 h. en présence de 500mg. d'acétate mercurique.Par distillation sur carbonate de potassium,on obtient 4g. de vinyl éther ,Rdt.70%;

Eb_{25} = 106°; n_D^{20} = 1,4734

spectre I.R. 1620,1600,1310,1140,812 cm^{-1}

(Méthylène-6 triméthyl-2,2,3 cyclohéxyl-1) acétaldéhyde (48)

Le vinyl éther précédent,4g.est chauffé sous azote à 175° pendant 1h. puis distillé,conduisant à 1,5g. d'aldéhyde (48)

Rdt 37% Eb_{16}= 103° ; n_D^{20} = 1,4792

Dinitro-2,4 phénylhydrazone F: 121° (méthanol)

analyse : $C_{18}H_{24}O_4N_4$, Calc. % : C 59,98 H 6,71 N 15,55

Tr. 59,97 6,68 15,55

Semicarbazone F: 214° (éthanol)

analyse : $C_{13}H_{23}O N_3$, Calc. % : C 65,78 H 9,77 N 17,71

Tr. 65,97 9,94 17,85

(Méthylène-6' triméthyl-2',2',3' cyclohéxyl-1')-2 éthanol-1 (47)

Une suspension de 600mg. d'hydrure de lithium aluminium dans 40cm^3 d'ether anhydre est ajouté à une solution refroidie de

1,5g. d'aldéhyde (48) dans 40 cm^3 d'éther. Le mélange est ensuite chauffé à reflux 2h. Après hydrolyse par de l'eau, extractions à l'éther et séchage sur carbonate de potassium, la phase organique, distillée conduit à l'alcool (47)

$Eb_{0,9} = 84°$; $n_D^{20} = 1,4830$

spectre I.R. 3180(alcool),1640,888(méthylène), cm^{-1}

analyse : $C_{12}H_{22}O$, Calc. % : C 79,06 H 12,16
Tr. 79,06 H 12,20

(Méthylène-6 triméthyl -2,2,3 cyclohexyl-1) acétone (50)

On ajoute 12 gouttes d'ether anhydre saturé d'acide chlorhydrique sec à un mélange de 6g. de carbinol (46) et de 6,6g. d'isopropényl éthyl éther. On laisse pendant la nuit à la température ordinaire, puis chauffe 2h. au bain marie, agite avec du carbonate de potassium sec, filtre la solution et distille la fraction volatile, puis on chauffe 30mn. à 185°, distille ensuite directement 4,5g., Rdt. 60% de cétone (50)

$Eb_1 = 84-89°$; $n_D^{20} = 1,4722$

spectre I.R. 1723,1160(méthylcétone),1652,894(méthylène), cm^{-1}

analyse : $C_{13}H_{22}O$, Calc. % : C 80,35 H 11,41
Tr. 80,49 11,52

Dinitro-2,4 phénylhydrazone F : 174° (chloroforme, méthanol)

analyse : $C_{19}H_{26}O_4N_4$, Calc. % : C 60,94 H 7,00 N 14,96
Tr. 60,64 7,24 15,15

Semicarbazone F: 204° (méthanol, eau)

analyse : $C_{14}H_{25}O\,N_3$, Calc. % : C 66,89 H 10,03 N 16,72
Tr. 67,15 10,02 16,78

Isopropényl-1 cyclopentanol-1 (51)

On prépare,selon H.Normant (66),le magnésien du bromo-2 propène en ajoutant 18,8g. de bromure (Eb 48-50°) dissous dans 20cm^3 de tétrahydrofuranne sec,à 3,7g. de magnésium recouvert de tétrahydrofuranne;puis on ajoute 20 cm^3 de T.H.F. et on chauffe 1h. à 70°.Après avoir dilué avec 20cm^3 d'éther anhydre,on ajoute 10g. de cyclopentanone dissoute dans 50cm^3 d'éther anhydre.On agite 4h. à la température ordinaire.Le magnésien est hydrolysé par du chlorure d'ammonium aqueux ,la phase organique extraite à l'éther,lavée à l'eau et séchée sur carbonate de potassium.La distillation conduit à 5,8g. de carbinol (51) Rdt. 39% Eb_{17}= 76° ; n_D^{20} = 1,4662 ; présentant à l'infra rouge les absorptions caractéristiques de l'alcool à 3425 cm^{-1} et du méthylène à 1640 et 897 cm^{-1}.

Traitement acide de l'isopropényl cyclopentanol(51)

On chauffe en distillant,un mélange de 4,4g. d'alcool (51) et 44cm^3 d'une solution à 10% d'acide oxalique.Le distillat est extrait à l'éther,lavé à l'eau et séché sur sulfate de sodium.La distillation conduit à 1,6g.,Rdt. 36% de diène (52) Eb_{22} = 50-51° ;n_D^{20} = 1,4906,présentant à l'infra rouge les absorptions à 1630,1600,885 et 817 cm^{-1} et à l'ultra violet une absorption à 235mμ,ε= 18800(alcool) .

Un essai de distillation du carbinol (51) avec de l'acide sulfurique à 10% conduit à un résultat similaire.Par contre un

chauffage à reflux 24h. de 2g. d'alcool dans 100cm^3 d'acide sulfurique 0,4N. dans le dioxanne,eau 1/3 conduit à des résines.

Méthyl-2 bromo-2 cyclohexanone-1 (52)

A une solution de 7g. d'alcool (51) et 9g. de N-bromo succinimide dans 70cm^3 de dioxanne,on ajoute 60cm^3 d'acide perchlorique à 10%;la température s'élève à 43°,on laisse revenir à la température ordinaire.Après une heure on étend de 500cm^3 d'eau,extrait à l'éther,lave trois fois à l'eau,sèche rapidement sur sulfate de sodium et l'éther est évaporé sous vide sans dépasser la température de 40°.L'huile brute résiduelle présente à l'infra rouge une absorption cétonique à 1713 cm^{-1}

Dinitro-2,4 phénylhydrazone F : 115° (méthanol)

spectre U.V. λ_{max} = 360mμ. ε = 9550(alcool)

analyse : $C_{14}H_{17}O_4N_4Br$, Calc.%:	C 43,65	H 4,45	N 14,54	Br 20,75
Tr.	44,11	4,73	15,02	20,12

Semicarbazone F: 117° (méthanol,eau)

analyse: $C_9H_{16}O\,N_3Br$, Calc.%:	C 41,23	H 6,15	N 16,03	Br 30,49
Tr.	41,12	6,22	15,73	30,82

Fragmentation de la bromo cétone (52) en méthyl-6 heptène-6 oique (54)

On ajoute l'huile brute obtenue,plus haut après évaporation de l'éther à une solution de 3g. de potasse dans 7cm^3 d'eau, on agite vigoureusement à froid durant 45mn. puis on porte à reflux durant 90mn.On ajoute ensuite 30cm^3 d'eau et conti-

-nue le chauffage 1h. Après une nuit à la température ordinaire la solution brune foncée est extraite deux fois à l'éther puis acidifiée à l'acide sulfurique 2N,la phase aqueuse est saturée de chlorure de sodium et extraite à l'éther.La phase éthérée est lavée au chlorure de sodium saturé et séchée sur sulfate. Après évaporation de l'éther on obtient 1,5 g.d'huile brute qui,distillée,conduit à 0,7 g. ;$Eb_{0,4}$=83°.L'acide présente à l'infra-rouge l'absorption méthyléniqueà 1645 et 886 cm^{-1}

Amide F: 91° (benzène,ligroine) préparée selon la méthode de R.A. Boissonnas (83)

analyse: $C_8H_{15}ON$, Calc.% : C 68,04 H 10,71 N 9,92
Tr. 67,77 10,77 9,85

Le spectre infra-rouge présente l'absorption du méthylène à 885 cm^{-1}.

Méthyl-6 heptanoique (53)

On hydrogène 0,2 cm^3 d'acide précédent (54) en solution dans 10 cm^3 d'alcool à 95° en présence de 50 mg de platine d'Adams Après filtration et évaporation du solvant on chauffe l'huile résiduelle avec 1cm^3 de chlorure de thionyle à 80° durant 30mn.Après refroidissement à 0°,on ajoute 5cm^3d'ammoniaque concentré;après 5mn. l'amide précipitée est essorée et recristallisée du mélange benzène,ligroine (60mg.) F: 111-112° ne présente pas de dépression avec l'amide authentique du méthyl-6,heptanoique .

Méthyl-6 heptène-5 oique (56)

On dissout 4g. de sodium dans 80cm^3 d'alcool et ajoute 28g. de malonate d'éthyle distillé,on chauffe à reflux le mélange 30mn.En continuant le chauffage on ajoute en 10mn. 25g. de bromo-1 méthyl-4 pentène-3 (58):On chauffe le mélange à reflux 7h. Le bromure de sodium précipité est dissous dans de l'eau, le mélange décanté,la couche aqueuse extraite à l'éther,la phase organique lavée à l'eau,à l'acide chlorhydrique 2N.,à l'eau et séchée sur sulfate de sodium.La distillation conduit à 28,7g.,Rdt. 77% d'ester (57) Eb_2= 127°; n_D^{20} = 1,4432 (littérature (84) Eb_{16}= 149-150° ;n_D^{20} = 1,4408)

L'ester malonique précédent (57) est chauffé à reflux 2h.30mn. avec 25g. de potasse dans 50cm^3 d'alcool,puis on distille 30cm^3 d'alcool;on rajoute 100cm^3 d'eau,lave la phase aqueuse à l'éther et acidifie par l'acide sulfurique 2N et extrait à l'éther.La phase éthérée est lavée au chlorure de sodium saturé ,séchée sur sulfate de sodium.Après évaporation de l'éther la masse résiduelle est chauffée 45mn. à 180-200°,puis distillée sous vide.Une redistillation conduit à 12,6g.,Rdt. 75% d'acide (56) Eb_{11}= 120° ; n_D^{20} = 1,4476 (littérature (84) Eb_{17}= 137°;n_D^{20}= 1,4484; (85) Eb_{12} = 129-130° n_D^{20} = 1,4502)

amide F: 92-93° (benzène,ligroine) préparée selon la méthode de R.A.Boissonnas (83)

analyse : $C_8H_{15}O$ N, Calc. %: C 68,04 H 10,71 N 9,92

Tr 67,80 10,71 10,15

Méthyl-6 heptanoique authentique (53)

On hydrogène 1g. dans 10cm^3 d'alcool à 95° en présence de 180mg. de platine d'Adams.On filtre la solution et distille:

Eb_{11}= 122-123° ; n_D^{20} = 1,4260 (littérature (86) Eb_{15}= 128-129°

amide F : 112° (benzène,ligroine) (lit. (86) F: 114°)

Ethoxy-2 dihydro-3,4 pyranne-1,2 (59)

Obtenu selon R.I.Longley (72) par chauffage à 140° durant 10h. à l'autoclave d'un mélange d' acroléine et d'éther oxyde d'éthyle et de vinyle en présence d'hydroquinone avec un rendement de 88%. Eb_{28} =53°;n_D^{20} =1,4399 (littérature (72) Eb_{16} =42°; n_D^{20} =1,4396)

Diéthoxy-2,6 tétrahydropyranne (60)

Obtenu en traitant l'éthoxy dihydropyranne précédent par l'alcool absolu et l'alcool chlorhydrique sec,Rdt :59% Eb_{10} =71-75° (littérature (73) Eb_{11} = 78-79°;n_D^{20} = 1,4297)

Tétraéthoxy-1,1,5,5 pentane (61)

Le diéthoxy-2,6 tétrahydropyranne (60) abandonné une nuit à la température ordinaire dans l'alcool absolu en présence d'alcool chlorhydrique conduit avec 44% de rendement au diacétal (61) $Eb_{1,7}$ =98-100°; n_D^{20} =1,4206 (littérature (73) Eb_{13} =133-134° ; n_D^{20} =1,4204)

Acétal de l'isobutyraldéhyde

On chauffe à reflux 144 g. d'isobutyraldéhyde,296 g.d'orthoformiate d'éthyle et 4g. de chlorure d'ammonium pendant 15mn,. au bain marie.Après 1h. à la température ordinaire,on distille vers 134° environ 250cm^3d'acétal souillé de chlorure d'ammonium.Après lavage au carbonate de sodium et séchage sur carbonate de potassium,la distillation conduit à 170g.;Rdt. 59
Eb =134°; n_D^{20} = 1,3938 (littérature (87) Eb = 134à138°)

Ether isobutényl éthylique (62)

On distille à l'aide d'une colonne à hélices,170 g. d'acétal contenant 3 gouttes d'acide orthophosphorique,en maintenant la température des vapeurs vers 70°-80°.Lorsque la plus grande partie de l'éthanol est ainsi distillé,le liquide résiduel est lavé trois fois avec une solution de carbonate de potassium à 5%,puis séché sur carbonate de potassium sec et distillé à l'aide d' une colonne argentée.On obtient 81 g. d'énol éther (62) Rdt 70% ; Eb =92-94° ; n_D^{20}=1,4083 (littérature (74) Eb =91-92° ; n_D^{20} =1,4081)

Diméthyl-2,2 penta éthoxy-1,1,3,7,7 heptane (66)

Dans une fiole Fourneau,contenant 25 g. de tétraéthoxypentane (61),refroidie par de l'eau glacée,onajoute 6 gouttes d'éthérate de trifluorure de bore,puis 5g. d'éther isobutényl-éthylique(62).La solution brune est agitée à nouveau 30mn.après addition de carbonate de potassium sec.Le mélange est filtré et distillé :14g. de tétraéthoxypentane sont récupérés,puis on recueille 9,8g. ;Rdt. 56% de diméthyl penta éthoxyheptane (66) $Eb_{0,07}$ = 113-116°; n_D^{20} = 1,4344

analyse : $C_{19}H_{40}O_5$, Calc. , C 65,48 H 11,57

Tr. 65,65 11,60

Formyl-1 diméthyl-3,3 éthoxy-4 cyclohéxène-1 (64)

Une solution de 18g. de diméthyl-2,2 pentaéthoxy-1,1,3,7 heptane (66)dans 40cm^3 d'acide acétique et de 2g. d'acétate de sodium dans 4cm^3 d'eau,est chauffée à reflux sous azote

durant 3 h.Le mélange est jeté dans l'eau,extrait à l'éther, lavé trois fois au bicarbonate de sodium et une fois à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium,la distillation conduit à 7g.;Rdt 75% d'aldéhyde (64) Eb_{14} = 112-115° ; n_D^{20}= 1,4776

spectre I.R. : 1686,1655,1110,813cm^{-1}

spectre U.V. : λ_{max} = 228,8mμ. ε = 10700 (alcool)

Dinitrophénylhydrazone F: 174° (chloroforme,méthanol)

spectre U.V. λ_{max}= 376mμ.ε= 3100 (alcool)

analyse : $C_{17}H_{22}O_5N_4$, Calc. % : C 56,34 H 6,12 N 15,46
Tr. 56,30 6,20 15,33

Semicarbazone F: 201° (méthanol)

spectre U.V. λ_{max}= 264,5 mμ. ε= 43200 (alcool)

analyse : $C_{12}H_{21}O_2N_3$, Calc. % : C 60,22 H 8,85 N 17,56
Tr. 60,23 8,86 17,57

Hydroxyméthyl- 1 diméthyl-3,3 éthoxy-4 cyclohéxène-1 (67)

Une suspension de 2,3g. d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 70cm^3 d'éther anhydre est versée dans une solution refroidie (mélange glace-sel) de 15,5g. d'aldéhyde (64) dans 70cm^3 d'ether anhydre .Après deux heures d'agitation à la température ordinaire,le mélange est hydrolysé.La solution éthérée, lavée à l'eau et séchée sur carbonate de potassium conduit après distillation à 12g.,Rdt 80% d'alcool (67)

$Eb_{1,2}$= 92-93°; n_D^{20}= 1,4760

spectre I.R. : 3330,1670,1100,856 cm^{-1}

analyse : $C_{11}H_{20}O_2$, Calc. % : C 71,69 H 10,94
Tr. 71,02 10,92

Carboxy-1 diméthyl-3,3 éthoxy-4 cyclohéxène-1 (63)

Une solution de 1g. de soude dans 15cm^3 d'eau distillée est ajoutée en 90 mn. dans une solution agitée, contenant 1g. d'aldéhyde, 2,8g. de nitrate d'argent, 4cm^3 d'eau distillée et 5cm^3 d'alcool à 95° (quantité juste suffisante pour obtenir une dissolution complète). Après une nuit d'agitation mécanique, le mélange est filtré et la phase aqueuse lavée à l'éther puis acidifiée à l'acide sulfurique 2N. Après extraction à l'éther, lavage à l'eau et séchage sur sulfate de sodium, on obtient une huile, 550mg. Rdt 50%, qui cristallise de l'éther de pétrole léger, F: 74°

analyse : $C_{11}H_{18}O_3$, Calc. % : C 66,64 H 9,15
Tr. 66,72 9,06

Vinyl oxy méthyl-1 diméthyl-3,3 éthoxy-4 cyclohéxène-1 (68)

Un mélange de 5,1g. de carbinol (67) et 20cm^3 d'ether oxyde d'éthyle et de vinyle est chauffé en présence de 500mg. d'acétate mercurique durant 40 h. On distille ensuite sur carbonate de potassium 4g., Rdt 70%, de vinyl éther (68)

$Eb_{2,1}$ = 89° ; n_D^{20} = 1,4630

spectre I.R. : 1600, 1630, 1190, 1100, 815 cm^{-1}

(Méthylène-6 diméthyl-2,2 éthoxy-3 cyclohéxyl-1)acétaldéhyde (69)

3,7g. de vinyl éther (68) chauffés 1h. à 180° sous azote, conduisent après distillation à 1,8g. Rdt 50%, d'aldéhyde (69)

Eb_1= 81-86°; n_D^{20}= 1,4749

spectre I.R. 1710, 1630, 1600, 897 cm^{-1}

Dinitro-2,4phénylhydrazone F : 106° (chloroforme,méthanol)

analyse : $C_{19}H_{26}O_5N_4$, Calc. % : C 58,45 H 6,71

Tr. 58,36 6,62

(Méthylène-6' diméthyl-2',2' éthoxy-3' cyclohéxyl-1')-2,-éthanol-1 (70)

Une suspension de 500mg. d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 40 cm^3 d'éther anhydre est ajoutée lentement à une solution de 1,5g. d'aldéhyde (69) dans 40cm^3 d'éther anhydre refroidie par de l'eau glacée.Le mélange est ensuite chauffé à reflux 2h. Après hydrolyse,la solution éthérée est séchée sur carbonate de potassium,et distillée.

$Eb_{1,8}$= 114° ; n_D^{20} = 1,4803

spectre I.R. 3300 (alcool),1640,892 (méthylène), cm^{-1}

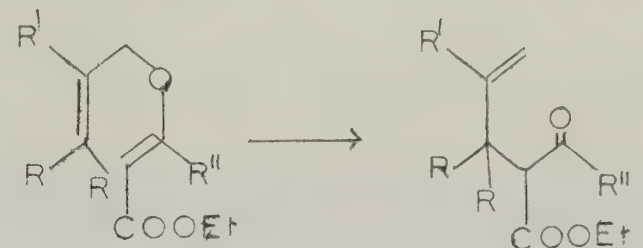
analyse : $C_{13}H_{24}O_2$, Calc. % : C 73,53 H 11,39

Tr. 73,47 11,25

CHAPITRE III

Etude de la transposition de quelques éthers allyl vinyliques en série aliphatique.

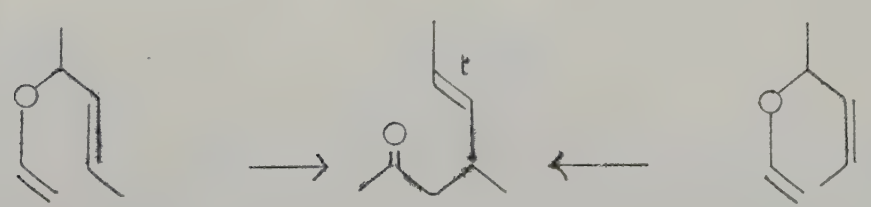
Depuis la première transposition, en 1912 de L.Claisen (15) quelques autres exemples ont montré que divers β-allyl oxy acrylates substitués pouvaient donner la même transposition (88) :



$R = R' = R'' = H$ ou CH_3

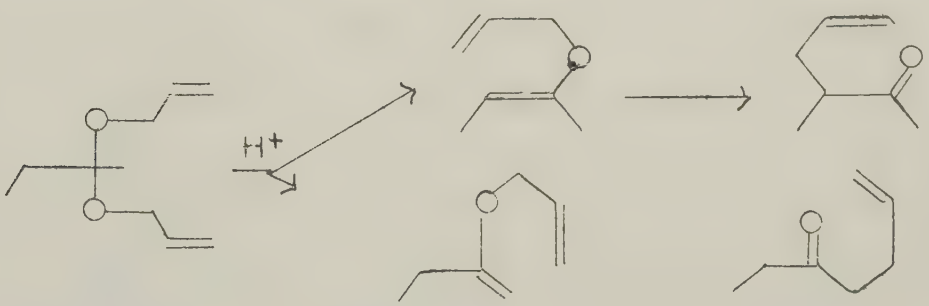
ainsi que le βallyl oxy crotonitrile (89).

Depuis les travaux de Hurd et Pollack en 1938, les cas des éthers allyl vinyliques aliphatiques ne sont pas nombreux (90) A.W.Burgstahler (91) a montré récemment que la géométrie de la double liaison de l'aldéhyde final était toujours trans, quelque soit la stéréochimie de la chaine allylique de départ

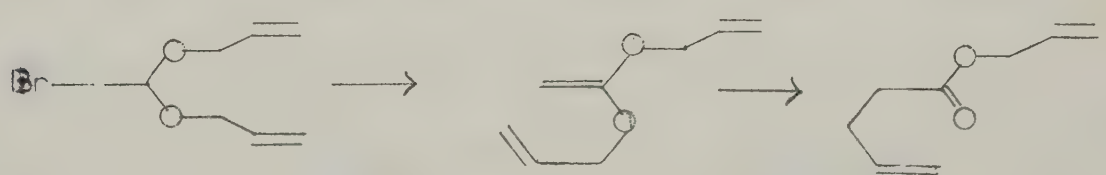


trans cis

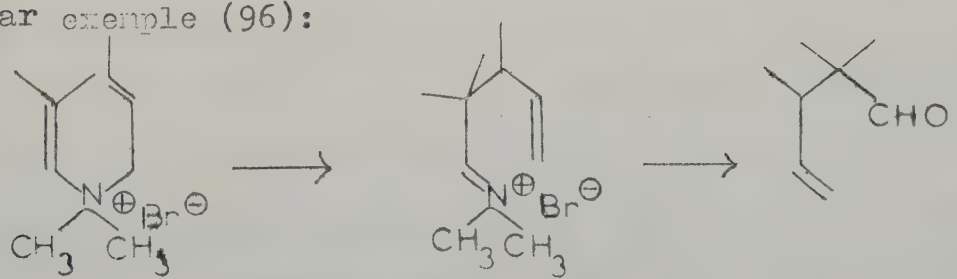
Depuis la publication de K.C.Brannock(92),dont nous avons appliqué la méthode au chapitre II,quelques aldéhydes α-allylés ont été préparés (93)par l'intermédiaire d'un acétal allylique. De la même manière des cétones peuvent être substituées en α(19)



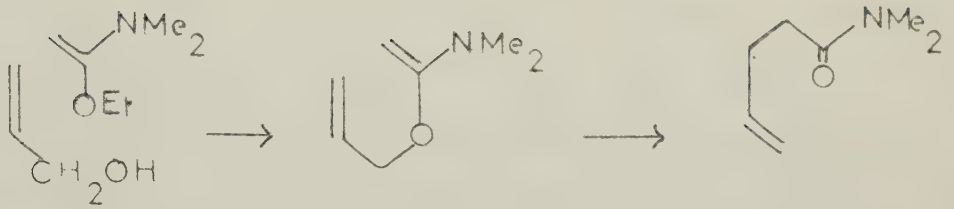
Dans le cas particulier du cétène diallyl acétal,il y a formation d'ester (94) :



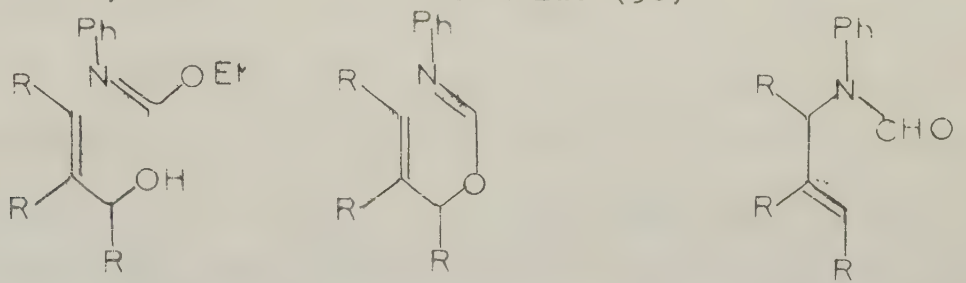
Des transpositions utilisant un atome d'azote peuvent aussi conduire à des aldéhydes,par l'intermédiaire d'énamines (95) par exemple (96):



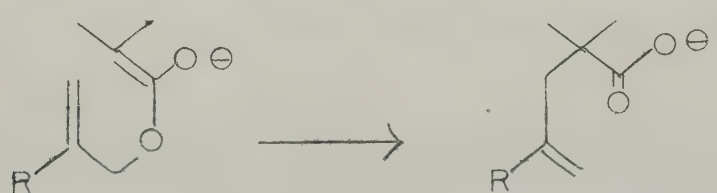
Si l'atome d'azote intervient dans un groupe substituant,la transposition conduit à une amide (97)



Mais il peut aussi intervenir dans la liaison vinylique et, dans ce cas,conduire à une formamide (98)



Le réarrangement des esters allyliques (99) en présence d'une base forte peut aussi être considéré comme un réarrangement de Claisen,il a été appliqué en série aliphatique (100):

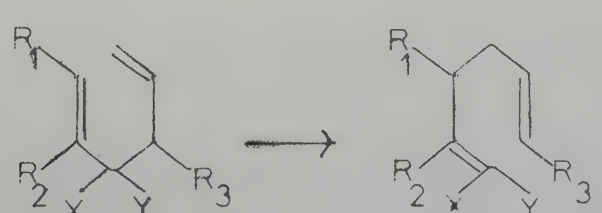


En 1947 R.H.Saunders a publié un brevet (101) sur la préparation d'un acétal (1,R =H) à partir du crotonaldéhyde et de l'alcool allylique.Il signale que la pyrolyse de l'acétal (1,R = H) dans le phtalate de butyle à haute température conduit à l'α allylcrotonaldéhyde (5,R = H) dont un seul spectre ultra violet appuie la structure.Ladite structure (5,R = H) ne nous paraissait pas définitive.En effet nous pensions que le cétal (1,R = H) en perdant une molécule d'al-

cool allylique donne un allyl oxy butadiène (2,R = H).Par transposition thermique, on obtiendrait d'abord l'aldéhyde éthylénique (6,R = H).L'existance au moins transitoire de cet aldéhyde (6) est rendue vraisemblable par une récente observation (102) de G. Ohloff,sur l'isomérisation du citral en isocitrals qui sont des aldéhydes β,γ éthyléniques. L'aldéhyde (6,R = H) peut être écrit d'une autre manière (7,R = H) qui met en évidence la possibilité d'une nouvelle transposition du type Cope pour conduire finalement à un heptadiène-2,6,al-1 (3, R = H) dont l'absorption à l'ultra violet pourrait correspondre aussi à la longueur d'onde de 222 mμ indiquée par R.H.Saunders .

Comme le brevet en question ne donnait pas de preuves à l'appui de l'une ou l'autre des deux structures (5,R = H) ou (3,R = H) nous avons entrepris le travail qui fait l'objet du présent chapitre.

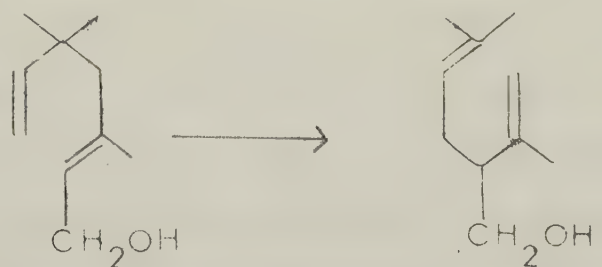
Auparavant,il serait utile d'ouvrir une parenthèse sur les connaissances actuelles de la transposition de Cope. A.C.Cope et E.M.Hardy (103) firent en 1940 les premières observations sur la transposition thermique de chaines carbonées portant deux doubles liaisons en 1 et 5.



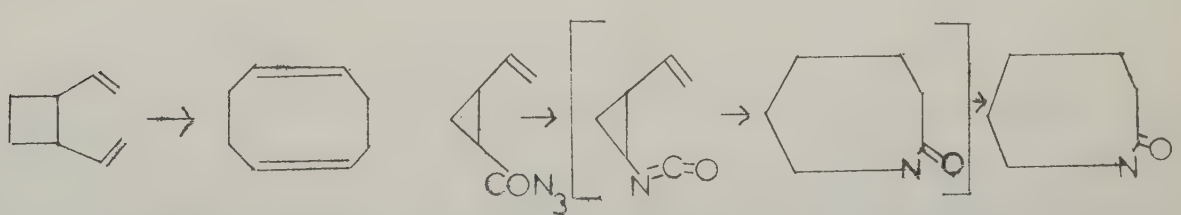
$R_1 = R_2 = R_3 = H$ ou CH_3

X et Y étant des groupes nitrile et ester.

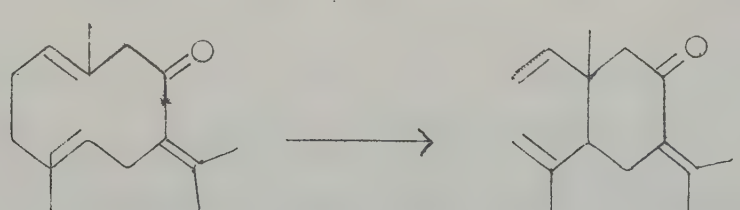
Par la suite de nombreux exemples (104) appuyèrent la généralité de ce réarrangement, X pouvant être de l'hydrogène et Y un groupe ester,nitrile,phényle ou méthyle .K.Brack et H.Schinz (105) parvinrent plus récemment à obtenir le Lavandulol:



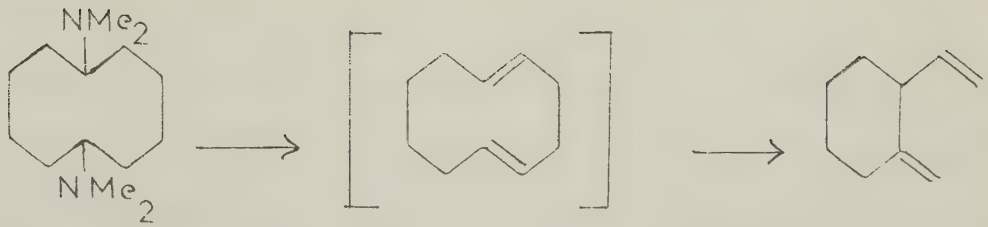
Plus tard d'autres transpositions du même type furent observées dans certaines molécules contenant des petits cycles (106) par exemple:



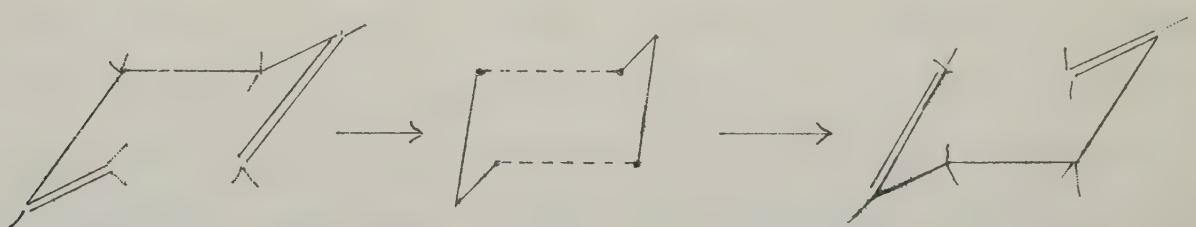
Certains terpènes de structure appropriée ont été thermiquement isomérisés (107),par exemple la germacrone (108)transformée en pyrogermacrone.



ainsi que des macrocycles dièniques (109) :



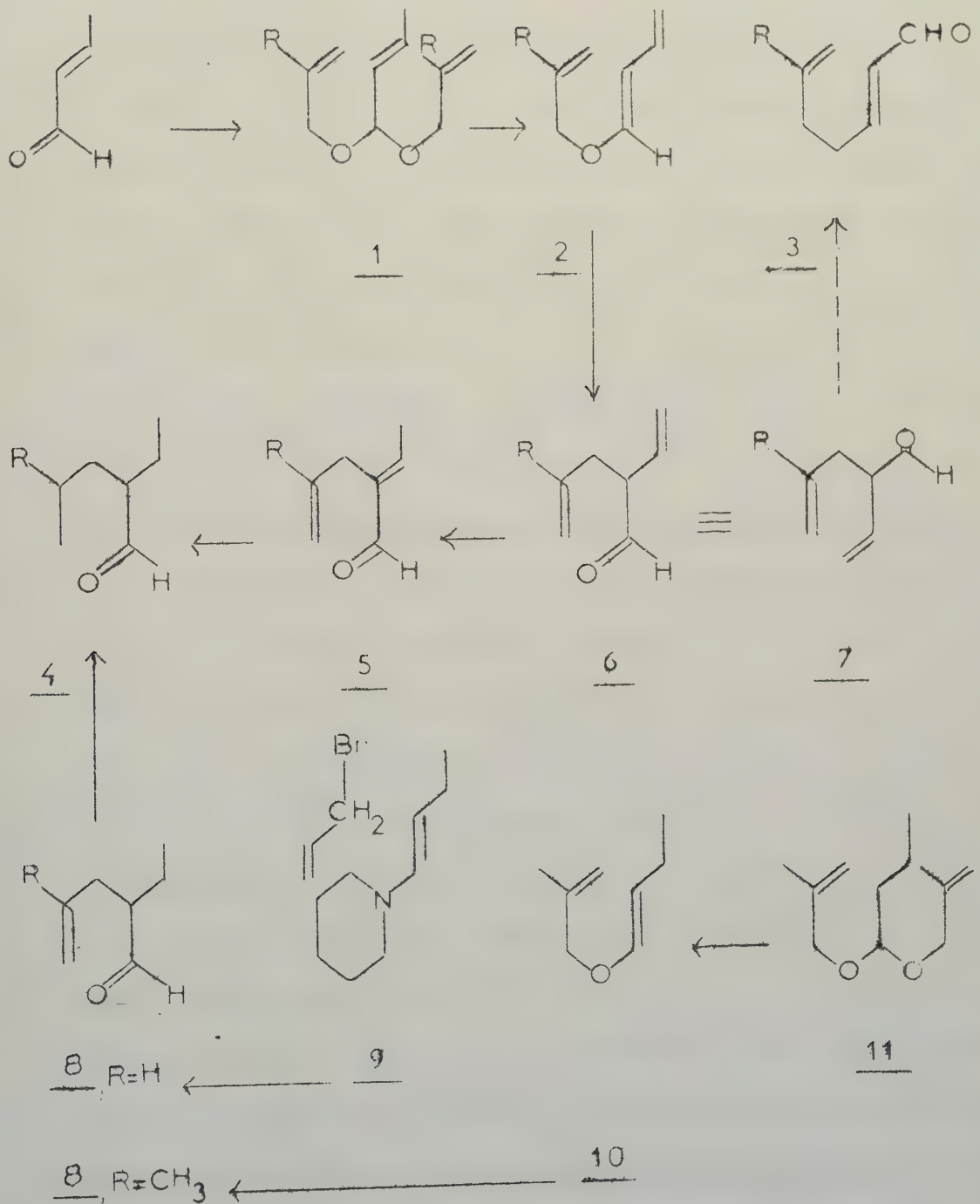
Récemment W. von E.Doering et W.R.Roth (1) ont apporté une précision quant à la conformation du cycle intermédiaire pendant la transposition;l'étude du comportement des isomères géométriques pendant le transposition du diméthyl-3,4,hexadiène-1,5 en octadiène-2,6 les aconduit à préferer une conformation "chaise" pour un état de transition à quatre centres:



Nous avons refait le travail de R.H.Saunders (101). Le chauffage d'une solution benzènique de crotonaldéhyde et d'alcool allylique avec distillation azéotropique de l'eau formée donne 32% d'acétal (1;R = H).Puis ce dernier acétal est décomposé par chauffage dans le phtalate debutyle et on obtient 30% d'un aldéhyde α,β éthylénique,dont nous avons confirmé la structure comme étant celle d'un α-allyl crotonaldéhyde (5,R = H).En effet par hydrogénation catalytique, l'aldéhyde diènique (5,R = H) donne l'éthyl-2 pentanal (4,R=H) dont la dinitro-2,4 phénylhydrazone est identique à celle d'un échantillon authentique préparé de la manière suivante.

D'après Elkik (110),le bromure d'allyle et le pipéridino-1, butène-1 (9) conduisent à l'éthyl-2 pentène-4 al-1 (8,R = H) qui est finalement hydrogéné en éthyl-2 pentanal (4,R =H). R.H.Saunders avait aussi obtenu un α-méthallylcrotonaldéhyde (5,R = CH_3)dont nous avons confirmé la structure .Nous avons préparé l'acétal méthallylique du crotonaldéhyde (1,R = CH_3) dont la pyrolyse dans le phtalate de butyle donne 40% d'α-méthallyl crotonaldéhyde (5,R = CH_3).Par hydrogénation catalytique on obtient l'éthyl-2 méthyl-4 pentanal(4,R = CH_3)dont la dinitro-2,4 phénylhydrazone est identique à celle d'un échantillon authentique préparé de la manière suivante.
Par action de l'alcool méthallylique sur le butanal,on obtient l'acétal(11) dont la pyrolyse en présence d'une petite quantité d'acide phosphorique donne par l'intermédiaire non isolé du méthallyl vinyl éther (10) l'éthyl-2,méthyl-4,pentène-4,al-1 (8,R = CH_3).Par hydrogénation catalytique,l'aldéhyde précédent (8,R = CH_3) donne finalement l'aldéhyde saturé authentique (4,R = CH_3).
Les formules (5,R = H ou CH_3)proposées par R.H.Saunders sont ainsi confirmées .Il est possible que le transpo sition par la voie (2,7,3) n'a pas lieu ici à cause des conditions de la réaction.En effet,nous avons remarqué qu'au cours de la pyrolise dans le phtalate de butyle,il se formait des cristaux dans le réfrigérant pendant la distillation de la fraction volatile. Il s'agit probablement d'acide phtalique et cet acide isomérise

l'aldéhyde β-γ éthylénique (6) dès sa formation pour donner l'aldéhyde conjugué (5) qui est ainsi empêché d'évoluer ultérieurement.Il serait intéressant d'étudier la thermolyse de l'acétal (1) dans des conditions neutres et d'étudier la stabilité des aldéhydes (5) à haute température.D'après l'isomérisation thermique déjà observée (102) du citral,il est raisonnable en effet de penser à une transposition des aldéhydes (5) β-γ éthyléniques(7) qui évolueraient ensuite selon Cope en aldéhyde (3).


R
R
O
H
CHO
1
2
3
4
5
6
7
Br
CH_2
N
8 R=H
8 R=CH_3
9
10
11

PARTIE EXPERIMENTALE

Acétal allylique du crotonaldéhyde (1,R = H)

Un mélange de o,5 mole de crotonaldéhyde,2moles d'alcool allylique et 100cm^3 de benzène est chauffé 24h. dans une colonne Towers surmontée d'un séparateur de phase.Après avoir séparé une tête de 3cm^3,on distille 200cm^{3}d'azéotrope Eb: 76°.Le liquide résiduel est distillé sous pression réduite :27,3g. d'acétal;Rdt. 32,5%,Eb. = 82-85°;n_D^{20} = 1,4450 (littérature: Eb_{27} = 90°-100° n_D^{20}= 1,4458)

Cracking et transposition en α-allyl crotonaldéhyde (5,R = H)

5g.d'acétal (1,R = H) sont ajoutés goutte à goutte en 2h. à 5cm^3 de phtalate de butyle chauffé à 210°,pendant que le liquide volatile formé est distillé.Ce dernier est redistillé sous pression réduite: 1g. d'aldéhyde (5,R = H) Rdt.31% ; Eb_{21}= 60° ; n_D^{20}= 1,4644; λ_{max} =227mμ. ε = 11700 (alcool)

Dinitro-2,4 phénylhydrazone F : 144-146°

(lit. Eb_{15}= 35°-75° ;2,4DNP. F : 145-147°)

Ethyl-2 pentanal (4,R = H)

500mg d'aldéhyde(5,R = H) en solution dans 10cm^3 d'alcool sont hydrogénés en présence de 300mg. de catalyseur,palladium sur charbon à 5%;une Dinitro-2,4 phénylhydrazone est préparée avec 1cm^3 de solution filtrée. F : 118-119° (méthanol) non abaissé par mélange avec un échantillon de dinitro-2,4 phényl hydrazone d'éthyl-2 pentanal authentique.

Ethyl-2 pentanal authentique (4,R = H)

l'éthyl-2 pentène-4,al (8,R = H) est préparé selon Elkik (110) par alcoylation au bromure d'allyle du pipéridino-1 butène-1

Dinitro-2,4 phénylhydrazone F : 106-107° (lit. F : 108°)

500mg. d'aldéhyde (8,R = H) sont hydrogénés en solution dans 10cm^3 d'alcool en présence de 300mg. de palladium sur charbon à 5% ;une Dinitro-2,4 phénylhydrazone est préparée avec 1cm^3 de solution filtrée F : 118-120°

Acétal méthallylique du crotonaldéhyde (1,R = CH_3)

Un mélange contenant 200g. d'alcool méthallylique et 48,3g. de crotonaldéhyde est chauffé dans un ballon muni d'une colonne à remplissage,durant 17h.30 de manière à distiller 100cm^3 vers 80°-85°.Puis l'excès d'alcool est distillé et le résidu clair est est rectifié sous pression réduite ,conduisant à 27,5g.;Rdt. 20% d'acétal (1,R = CH_3) Eb_{16}= 112°; n_D^{20}= 1,4512 (lit. Eb_{18}= 115-145° ;n_D^{25}= 1,4465)

analyse : $C_{12}H_{20}O_2$, Calc. % : C 73,43 H 10,27
Tr. 73,34 10,18

Cracking et transposition end-méthallyl crotonaldéhyde (5,R=CH_3)

33,5 g. d'acétal (1,R = CH_3) sont ajoutés goutte à goutte à 35cm^3 de phtalate de butyle chauffé à 210°,le liquide volatile formé étant distillé au fur et à mesure .Durée totale: 3h.,la température étant finalement montée à 300°.Par redistillation sous pression réduite on obtient 8,7g.d'aldéhyde ,Rdt. 41%; Eb_{20}= 78°; n_D^{20}=1;4696

U.V. λ_{max}= 225 mμ. ε= 17000 (alcool)

Dinitro-2,4 phénylhydrazone : F = 145° (méthanol)

U.V. λ_{max}= 380 mμ. ε = 19950 (alcool)

analyse : $C_{14}H_{16}O_4N_4$, Calc. % : C 55,25 H 5,30 N 18,41
Tr. 55;20 5,50 18,36

Semicarbazone F : 171° (méthanol,eau)

U.V. λ_{max}= 263mμ. ε = 16650 (alcool)

analyse : $C_9H_{15}O\,N_3$, Calc. % : C 59,64 H 8,34 N 23,19
Tr. 59,42 8,28 23,05

Ethyl-2 méthyl-4 pentanal (4,R = CH_3)

L'aldéhyde (5,R = CH_3),500mg.,est hydrogéné dans 10cm^3 d'alcool à 95° en présence de 300mg. de palladium sur charbon à 5%.

Une Dinitro-2,4 phénylhydrazone est préparée directement.

F : 124°-125°,non abaissé par mélange avec un échantillon authentique préparé comme suit.

Diméthallyl acétal du butanal (11)

On opère d'après Organic Synthèses(111) ;30,5g. de butanal sont ajoutés à un mélange refroidi par l'eau glacée de 58g. d'alcool méthallylique et 7,4g. de chlorure de calcium,puis le mélange est agité vigoureusement durant 10h. et abandonné 2 jours à la température ordinaire,aprés filtration et distillation on obtient 37,6g.;Rdt. 45% ; Eb_{16}= 93-98°;n_D^{20} = 1,4365 (lit.(92)Eb_{16}= 97° ; n_D^{20}= 1,4371)

Ethyl-2 méthyl-4 pentène-4 al-1 (8, R = CH3)

25,9g. d'acétal (11) contenant 1 goutte d'acide orthophospho-

rique à 85% sont chauffés 2h. à 165° puis le mélange réactionnel est distillé dans un vigreux à la pression atmosphérique. Une redistillation conduit à 9g. d'aldéhyde (8,R = CH_3);
Eb= 155° ; n_D^{20}= 1,4343

Dinitro-2,4 phénylhydrazone F : 89° (littérature (92) Eb = 159°;n_D^{20}= 1,4343 ; 2,4DNP. F : 91,5-92,5)

Ethyl-2 méthyl-4 pentanal authentique (4,R = CH_3)

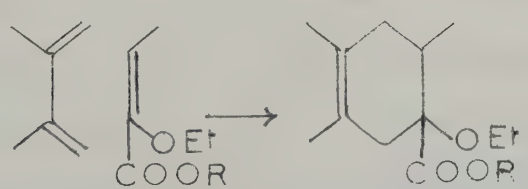
500mg. d'aldéhyde (8,R = CH_3) en solution dans 10cm^3 d'alcool à 95° sont hydrogénés en présence de 300mg. de palladium sur carbone à 5%. Une Dinitro-2,4 phénylhydrazone préparée avec 1cm^3 de solution, conduit à des aiguilles fines F : 124-125° (éthanol).

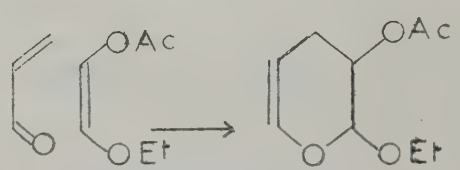
CHAPITRE IV

Addition thermique d'ethers vinyliques à l'acétoxy-3β $\Delta^{5,16}$-prégnadiènone-20.

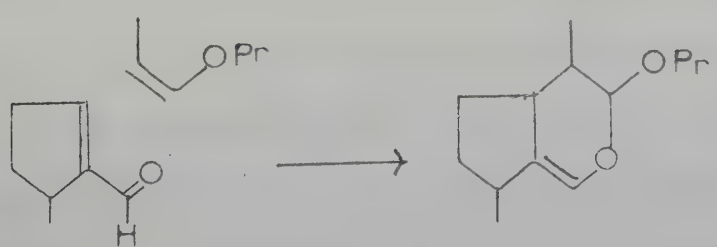
En 1950 et 1951 (112) deux groupes americains avaient trouvé que des aldéhydes et cétones α,β-éthyléniques donnaient par chauffage avec les éthers alcoyl-vinyliques des composés d'addition: des alcoydihydropyrannes.

Par la suite, quelques exemples de telles additions ont été réalisés (113) non seulement avec divers éthers vinyliques mais aussi avec des éthers thio-vinyliques (114). Des éthers vinyliques complexes, tels que les suivants peuvent être mis en oeuvre (115,116)

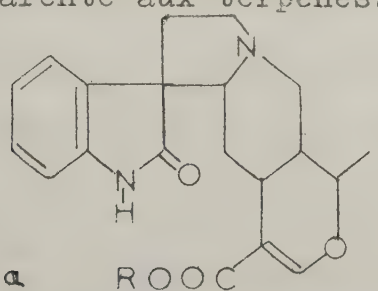




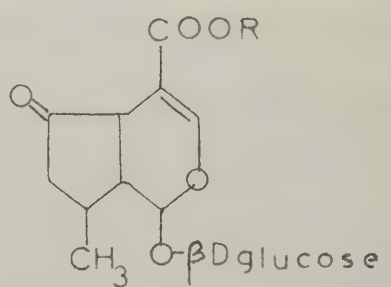
Cette réaction d'addition thermique a été récemment utilisée pour une élégante synthèse de l'iridomyrmécine (117).



On a récemment découvert des substances naturelles possédant dans leur squelette un noyau dihydropyranne:par exemple la mitraphylline (a) (118),la verbénaline (b) (119) pour n'en citer que quelques uns parmi tant d'autres: l'ajmalicine, l'alstonine,l'alstonidine,la serpentine,la tétraphylline, la réserpinine,les uncarines dans le groupes des alcaloides et le plumiéride,la pluméricine,l'aubine,lagénipine,la swertiamarine,la loganine,le catalposide,l'aspéruloside,l'oleuropéine,le gentiopiéroside dans un récent et nouveau groupe apparenté aux terpènes.



a



b

Les progrès récents dans la chimie des corticoides avaient souligné l'importance biologique de certaines substitutions dans le cycle D,en particulier aux carbones 16 et 17 (120); il est donc toujours intéressant de préparer divers stéroides substitués à ces positions.(121)

On sait que l'acétoxy-3β ,$\Delta^{5,16}$-prégnadiènone-20 (2) est facilement accessible à partir de la diosgénine (122).Cette cétone (2) possède dans le cycle D une double liaison conjugée avec la cétone en 20 et cette double liaison est connue pour être très réactive,en particulier pour donner diverses additions 1-4 avec les réactifs de Grignard,l'acide cyanhydrique,

les amides,les alcools.Mais on n'avait pas encore essayé l'addition thermique avec les vinyl éthers.

Nous avons trouvé que l'acétate de 16-déhydroprégnénolone (2) chauffé pendant 48 h. à 185° avec un excès d'éther n-butyl vinylique et un peu d'hydroquinone,conduisait facilement à 42% d'un produit d'addition (1) dont le spectre infra rouge montre l'apparition d'une belle bande à 1692 cm^{-1},caractéristique des vinyls éthers (123).

En opérant d'une manière similaire avec l'éther éthyl vinylique nous avons obtenu 48% d'un produit principal d'addition (3) F:181° et 10% d'un isomère (4) F:154°.Ce dernier isomère présentant un spectre infra rouge très similaire avec celui du produit principal.

En ce qui concerne la stéréochimie des nouveaux carbones asymétriques des produits d'addition (1),(3),(4),il est difficile de préciser maintenant la configuration de l'hydrogène en 14 et celle du groupement alcoxy.Toutefois il est possible que l'hydrogène en 14 soit β si l'on admet que le dienophile attaque du côté le moins substitué comme cela avait déjà été supposé pour les produits d'addition de l'anhydride maléique avecdes dérivés du méthylène-20,Δ^{16}-prégnène (124).

Le traitement prolongé d'une solution éthérée du butoxydihydropyranne (1) par une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique permet d'obtenir le même produit d'hydrolyse (6) qu'à partir de l'éthoxydihydropyranne (3).Ce qui autorise

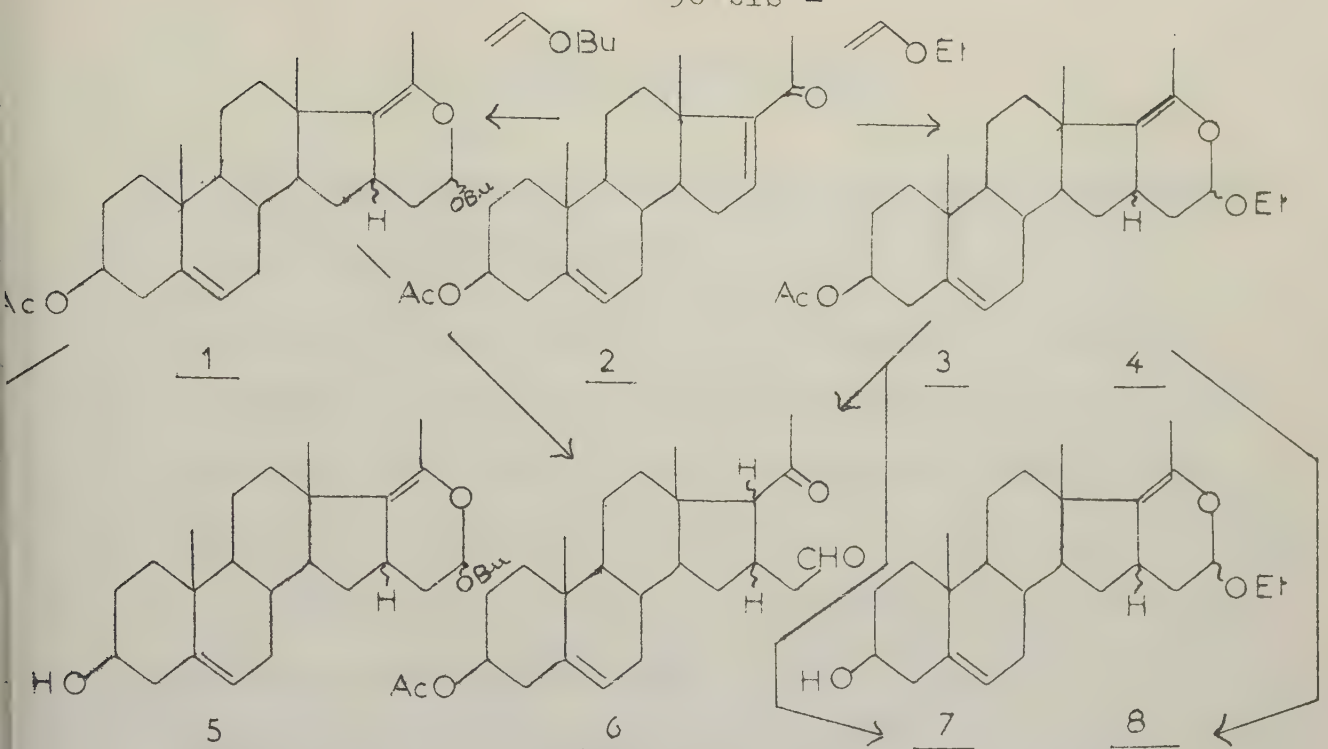
à penser que les composés (1) et (3) ont la mêmes stéréochimie en 16.

Le traitement à chaud du butoxy-dihydropyranne (1) par une solution d'acétate de sodium dans l'acide acétique aqueux donne après chromatographie sur alumine un produit dont les propriétés analytiques spectrales indiquent qu'il peut s'agir du produit de cyclisation (9).Il est vraisemblable que dans le produit (9) l'hydrogène en 14 a la même configuration que dans le cétoaldéhyde (6);mais la configuration de l'hydrogène en 17 est délicate,car la proximité du carbonyle rend le carbone 17 particulièrement épimérisable.

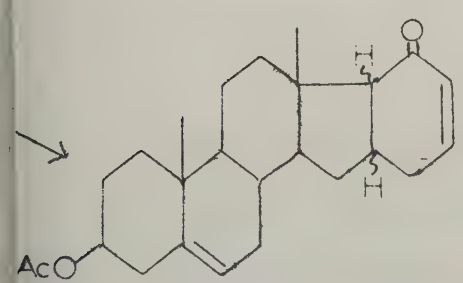
Les acétates (1),(3) et (4) sont saponifiés par le bicarbonate de sodium dans le méthanol aqueux en alcools correspondants (5),(7) et (8).

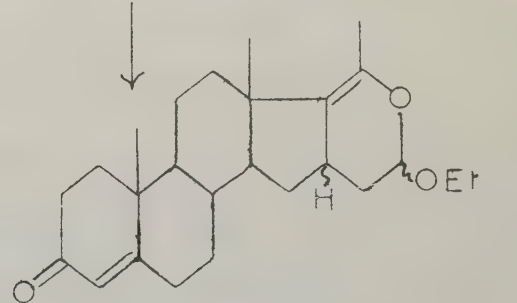
Le cycle alcoxydihydropyrannique étant stable en milieu alcalin,l'alcool (7) a été oxydé,selon Oppenauer,en cétone conjuguée (10).

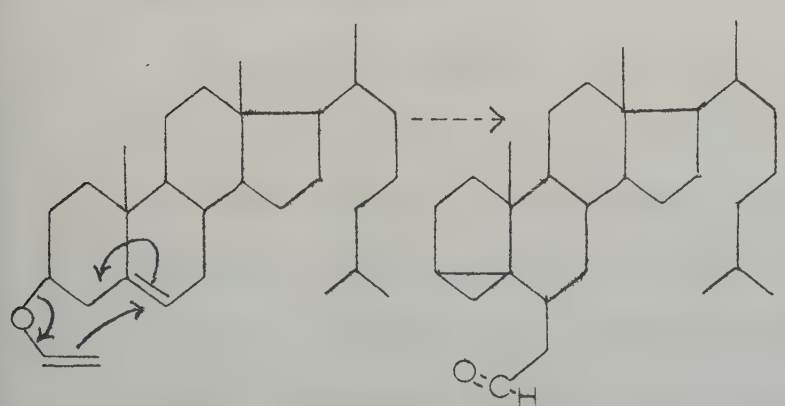
Nous avons aussi préparé l'éther vinylique (11) du cholestérol afin de voir s'il était possible d'obtenir un aldéhyde cyclopropanique (12).En effet ,on sait que la solvolyse des tosylates de Δ^5stérols conduit à des composés cyclopropaniques (13)→(14).Par analogie,il fallait essayer une transposition thermique du type "vinyl-homoallylique" telle que représentée dans la formule (11).En fait le vinyl éther homoallylique(11) est resté stable après 2h. de chauffage à 195° et nous n'avons

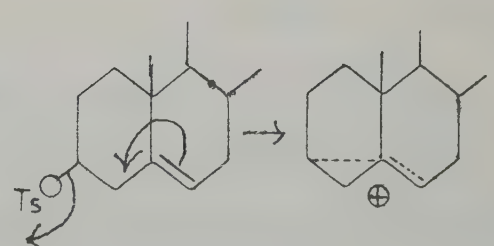

OBu
OEt
AcO
OBu
H
1
2
3
4

HO
OBu
AcO
CHO
H
OEt
5
6
7
8


AcO
H
9


OEt
H
10


O=C-H
11
12


Ts
13
14

PARTIE EXPERIMENTALE

Condensation du n Butyl vinyl ether sur l'acétoxy-3.β $\Delta^{5,16}$ prégnadiène,one-20.

On chauffe en autoclave à 185° durant 42h. un mélange contenant 1,50g. d'acétate(2),5cm^3 d'éther oxyde d'éthyle et de n-butyle et 20mg. d'hydroquinone.Après évaporation sous vide de l'éther en excès,le produit (1) est cristallisé dans l'acétone: 0,68g. Rdt:40% F:128-130°;échantillon pour analyse F:137°; $[\alpha]_D^{23}$ =-124°

spectre I.R. : 1736,1244,1692 cm^{-1}

analyse : $C_{29}H_{44}O_4$, Calc. % : C 76,27 H 9,71
Tr. 76,38 9,64

Une chromatographie des eaux mères sur alumine Merk,conduit après élution à l'éther de pétrole,à 26% d'une huile dont le spectre infra rouge présente une grande similitude avec le produit précédent.

Saponification de l'acétate (1)

290mg. d'acétate (1) dissous dans 60 cm^3 de méthanol technique contenant 300mg. de bicarbonate de sodium,6cm^3 d'eau,sont chauffés à reflux durant 90mn.Le méthanol est évaporé sous vide,on précipite par l'eau,filtre et recristallise du mélange acétone,ligroine,200mg.,Rdt. 76% de carbinol (5)

F: 133°; $[\alpha]_D^{23°}$ = - 70°

spectre I.R. : 3200,1695 cm^{-1}

analyse : $C_{27}H_{42}O_3$, Calc. % : C 78,21 H 10,21
Tr. 78,14 10,09

Hydrolyse de l'ether dihydropyrannique (1)

On agite une nuit sous azote 150mg. de butyl ether (1) dissous dans 5 cm^3 d'éther avec une solution de 5 cm^3 d'acide chlorhydrique 2N.La phase éthérée est décantée,lavée à l'eau,au bicarbonate de sodium aqueux et séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation de l'éther on obtient 130 mg. de produit (6),cristallisé de l'éther-ligroine F: 145°,stabilisé à F:154° Le spectre ultra violet ne présente pas d'absorption,mais le spectre infra rouge présente en plus des carbonyls un décrochement vers 2700 cm^{-1} dû à l'aldéhyde.

analyse : $C_{25}H_{36}O_4$, Calc. %: C 74,96 H 9;06
Tr. 74,27 8,97

Hydrolyse et cyclisation en cétone éthylénique (9)

On chauffe 2h. à reflux sous azote,une solution contenant 200mg. d'acétate butoxy dihydropyrannique (1) 2g. d'acétate de sodium,4 cm^3 d'eau et 50cm^3 d'acide acétique .Le mélange refroidi est étendu d'eau,extrait à l'éther,la phase éthérée,lavée à l'eau ,au bicarbonate de sodium,à l'eau et séchée sur sulfate de sodium,conduit ,après évaporation de l'éther à 136mg. d'huile.La chromatographie sur 6g. d'alumine neutre permet de séparer par élution au mélange éther de pétrole benzène 10%,86mg. de produit cristallisé F: 195° (ether,ether de pétrole).Recristallisé pour analyse F :203-204° (avec décomposition)

spectre I.R. : 1724,1640,1248 cm^{-1}

spectre U.V. : λ_{max}= 232,6 mμ ε= 8.130 (alcool)

analyse : $C_{25}H_{34}O_3$, Calc. % : C 78,49 H 8,96
Tr. 78,00 8,70

Condensation de l'éther oxyde d'éthyle et de vinyle sur l'acétoxy-3β, $\Delta^{5,16}$ prégnadiénone-20

On chauffe en autoclave à 185°,durant 60h. un mélange contenant 4g. d'acétate de 16-déhydroprégnénolone,160mg. d'hydroquinone et 40cm^3 d'éther oxyde d'éthyle et de vinyle.Le produit cristallin insoluble est recristallisé de l'acétone, on obtient 2,09g.,Rdt. 48% , de produit de condensation

F: 180° ,échantillon pour analyse F: 181°; $[\alpha]_D^{23}$= - 123°

spectreI.R. 1723,1690,1235 cm^{-1}

analyse : $C_{27}H_{40}O_4$, Calc. %: C 75,66 H 9,41
Tr. 75,85 9,48

Une chromatographie des eaux mères effectuée sur 65g. d'alumine Merck,conduit après élution à l'éther de pétrole pur à 500mg. de produit cristallin (4) recristallisé de l'acétone

F : 147-150°, échantillon pour analyse F : 154° $[\alpha]_D^{23}$= -205°

Le spectre infra rouge est très similaire à celui du produit précédent

analyse : $C_{27}H_{40}O_4$, Calc. % : C 75,66 H 9,41
Tr. 75,57 9,22

Saponification de l'acétate (3) en stérol (7)

On chauffe à reflux durant 90mn. une solution contenant 150mg. de bicarbonate de sodium,3cm^3 d'eau et 50 cm^3 de méthanol

technique.Le méthanol est évaporé sous vide,et le stérol (7) précipité par addition de 30cm^3 d'eau ;éssoré,lavé à l'eau, puis recristallisé du mélange acétone,ligroine :126mg. Rdt 95%

F : 163-165°, échantillon pour analyse F : 172° $[\alpha]_D^{24} = -47,2$

spectre I.R. : 3325,1692 cm^{-1}

analyse : $C_{25}H_{38}O_3$, Calc. % : C 77,67 H 9,91
Tr. 77,43 10,16

Saponification de l'acétate (4) en stérol (8)

170mg. d'acétate sont chauffés à reflux 90mn. dans un mélange contenant 150mg. de bicarbonate de sodium,3 cm^3 d'eau et 50cm^3 de méthanol technique .Après avoir évaporé le solvant sous vide,le stérol est extrait à l'éther,lavé à l'eau,séché sur carbonate,l'évaporation de l'éther conduit à des aiguilles prismatiques de (8),recristallisées du mélange acétone,ligroine 100mg.,Rdt.65% , F : 115°,échantillon pour analyse

F : 123-125°, $[\alpha]_D^{23} = -200°$

spectre I.R. : 3310,1695 cm^{-1}

analyse : $C_{25}H_{38}O_3$, Calc. % : C 77,67 H 9,91
Tr. 77,84 10,03

Oxydation selon Oppenauer du stérol (7)

5 cm^3 de toluène sont d'abord distillés d'un mélange contenant 537 mg. de stérol (7),11cm^3 de cyclohéxanone,30 cm^3 de toluène puis on ajoute une solution de 537mg. d'isopropylate d'aluminium dans 7cm^3 de toluène anhydre et chauffe à reflux 1 h. Après avoir ajouté 10 gouttes d'eau,la solution toluénique

filtrée est entrainée à la vapeur .Le résidu extrait à l'éther lavé à l'eau est séché sur carbonate de potassium.Après évaporation de l'éther et recristallisation de l'acétone on obtient 420 mg.,Rdt. 80% de cétone (10) F : 160°; échantillon pour analyse F : 165°; $[\alpha]_D^{24} = +100°$

spectre I.R. : 1692,1680,1640 cm^{-1}

spectre U.V. $\lambda_{max} = 241$ mμ $\varepsilon = 15100$ (alcool)

analyse : $C_{25}H_{36}O_3$, Calc. % : C 78,08 H 9,44

Tr. 78,17 9,36

Hydrolyse de (3)

On agite une nuit,sous azote,100mg. d'acétate (3) dissous dans 15 cm^3 d'éther en présence de 10 cm^3 d'acide chlorhydrique 2N La phase éthérée,lavée à l'eau,au bicarbonate de sodium et séchée sur sulfate,conduit après évaporation de l'éther à 60mg. de produit cristallisé du mélange éther,ligroine,dont le point de fusion F : 149° n'est pas abaissé par mélange avec l'échantillon de céto aldéhyde provenant de la coupure acide du butoxydihydropyranne (1)

Transéthérification vinylique du cholestérol

Une solution contenant 1g. de cholestérol dans 20 cm^3 d'éther oxyde d'éthyle et de vinyle en présence de 200mg. d'acétate mercurique est refluée 40 h.,après traitement au carbonate de potassium, filtration et évaporation de l'éther,le produit cristallise.Par chromatographie sur 10g. d'alumine Prolabo, on élue à l'éther de pétrole 600mg.;Rdt. 64% de vinyl éther (11)

recristallise de l'éther de pétrole F : 101°

spectre I.R. : 1640,1610,1138,815 cm^{-1}

analyse : $C_{29}H_{48}O$, Calc. % : C 84,40 H 11,72

Tr. 84,63 11,50

Traitement thermique du vinyléther (11)

200mg. de vinyl éther (11) du cholestérol,chauffés 2 h. à 195° sous azote conduisent à un produit brut ,présentant au spectre I.R. les bandes du vinyl éther.La recristallisation confirme ce résultat.

Coupure acide du vinyl éther (11)

Une solution de 80mg. de vinyl éther,30mg. d'acide para toluène sulfonique dans 10 cm^3 d'alcool à 95° est chauffée à reflux durant 1 h.Après évaporation de l'alcool,le stérol est précipité par l'eau :60mg. de produit F : 140°.Après une recristallisation dans le mélange chloroforme méthanol, F : 145°,ne dépresse pas par mélange avec un échantillon authentique.

Nous tenons à exprimer ici notre vive reconnaissance à Monsieur le Professeur C.Djerassi (Université de Stanford) pour un don généreux d'acétate de 16-déhydroprégnénolone.

Les points de fusion ont été déterminés dans des tubes capillaires ouverts en verre, avec un bloc de cuivre S.A.S.M. et ne sont pas corrigés.-

Les microanalyses ont été faites dans le service de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur (Madame le Professeur Th. TREFOUËL) sous la direction de Monsieur BAGILET et au Service Central de Microanalyse du Centre National de la Recherche Scientifique.-

Les spectres ultra-violets (sur appareil Lérès) et infra-rouges (sur appareil Perkin-Elmer, modèle Infra-cord) ont été effectués au service de spectrographie de Mademoiselle le Professeur QUINTIN à l'E.N.S.C.P..

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur polarimètre Zeiss-Winkel, aimablement mis à notre disposition par Monsieur R. EMILIOZZI du laboratoire de Monsieur le Professeur JAYLE à la Faculté de Médecine de Paris.-

Je les remercie ici tous bien vivement.-

BIBLIOGRAPHIE

1- W.von E. Doering et W. R. Roth Tetrahedron 1962 18 67

2- D.S. Tarbell"Organic Reactions" J. Wiley and Sons,New-York 1944 ;Vol. 2 p.1

3- N. Dat Xuong,NP. Buu-Hoi,B.Khac-Diep Bull. Soc. Chim. 1962 35

4- J. Colonge et G. Descotes Bull.Soc.Chim. 1959 817

5- C.D.Hurd L.Schmerling J.amer. chem.Soc. 1937 59 107

6- C.D.Hurd M.A.Pollack J.org.Chem. 1938 3 550

7- H.L.Goering R.R.Jacobson J.amer.chem.Soc. 1958 80 3277

8- W.M.Lauer G.A.Doldouras R.E.Hileman et R.Liepins J.org.Chem. 1961 26 4785

9- F.R.Alexander,R.W.Kluiber J.amer.chem.Soc. 1951 73 4304; E.N.Marvel A.V.Logan L.Friedman R.W.Ledeen et H.Hart ibid. 1954 76 4033; E.N.Marvell;J.C.Stephenson J.org.Chem. 1960 25 676;H.Scmid et K.Schmid Hev.chim.Acta 1952 35 1879 ibid.1953 36 489,687; W.N.White,B.E.Norcross J.amer.chem. Soc. 1961 83 3265

10-Mumm et Moller Ber. 1937 70 2214

11-W.M.Lauer et R.G.Lockwood J.amer.chem.Soc. 1954 76 3974

12-S.Marcinkiewicz J.Green et P.Mamalis Tetrahedron 1961 14 208

13-H.Hart et J.A.Wrede J.org.Chem. 1960 25 1811

14-S.Sarel et E.Breuer J.amer.chem.Soc. 1959 81 6522

15-L.Claisen Ber. 1912 45 3157

16- J.A.Berson et A.Remanick J.amer.chem.Soc. 1961 83 4947

17- R.B.Woodward et T.S.Katz Tetrahedron 1959 5 70

18- R.P.Lutz et J.D.Roberts J.amer.chem.Soc. 1961 83 2198

19- N.B.Lorette et W.L.Howard J.org.Chem 1961 26 3112;
ibid.4855

20- A.W.Burgstahler et I.C. ordin J.amer.chem.Soc. 1961 83 198

21- a) R.F.Church,R.E.Ireland et J.A.Marshall Tetrehedron
Letters 1961 1 34;ibid. 1960 17 1
b) R.F.Church et R.E.Ireland ibid. 1961 14 493

22- A.S.Dreiding et J.A.Hartman J.amer.chem.Soc. 1953 75 939

23- J.Colonge et A.Perrot Bull.Soc. Chim. 1957 204;658

24- E.D.Bergmann et A.Becker J.org.Chem. 1958 23 1554

25- W.H.Watanabe et L.E.Conlon J.amer.chem.Soc. 1957 79 2828

26- A.Marbet et G.Saucy Chimia 196014 362

27- brevet Brit.P.F.Hoffmann La Roche and C° July 31 1959
N° 26420/59

28- V.N.Ipatieff,G.I.Czajkowski et H.Pines J.amer.chem.Soc.
1951 73 4o98 ;
G.Dupont et W.Zachharewicz Bull.Soc.Chim. 1935 533

29- M.F.Caroll J.chem.Soc. 1940 704;1266 ;ibid. 1941 507

30- W.Kimel et A.Cope J.amer.chem.Soc. 1943 65 1992

31- W.Kimel et W.N.Sax Chem.Abstr. 1961 55 3437
W.Kimel J.org.Chem.1957 22 1611
C.A.Vorobeva Chem.Abstr. 1960 54 9987;I.N.Nazarov ibid.
1958 52 2744;ibid. 3740

C.Travel Helv.chim.Acta1950 33 1267

P.Teisseire Chem.Abstr. 1959 53 1124

J.Dreux et J.Colonge Bull.Soc.Chim. 1955 1312

32- W.Kimel etW.N.Sax Chem.Abstr. 1955 49 1784

G.SaucyL.H.Chopart-dit-Jean W.Guex G.Ryser et O.Isler Helv.chim.Acta 1958 41 160

Y.R.Naves C.R.Acad.Sci. 1955 240 1437

R.N.Lacey J.chem.Soc. 1954 827

Y.R.Naves P.Ardizo et B.Wolf Bull.Soc.Chim. 1957 1213,672

W.Kimelet N.Sax J.org.Chem. 1958 23 153

H.Pasedach et M.Seefelder Chem.Abstr. 1960 54 18392

G.I.Samokhalov Chem.Abstr. 1958 52 7228

Y.R.Naves Bull.Soc.Chim. 1959 1754

33- K.Alder et H.Niklas Ann.Chem. 1954 585 109

34- M.Mousseron et R.Jacquier Bull.Soc.Chim. 1950 698

35- J.Dreux et J.Colonge (loc.cit.)Bull.Soc.Chim. 1955 1312

36- ORGANIC SYNTHESES John Wiley and Sons,Ney-York Collective Vol. III p.22

37- M.Mousseron R.Jacquier et A.Fontaine Bull.Soc.Chim. 1956 1737

38- M.Barbier,E.Lederer,T.Reichstein,et O.Schindler Helv. chim.Acta 1960 43 1682

39- Schmidt Ber Schimmel 1941 51

40- A.Abraham et M.Vilkas C.R.Acad.Sci. 1959 248 2880

41- M.Julia,S.Julia et R.Guégan Bull.Soc.Chim. 1960 1072

42- I.L.Knunyants et B.P.Fabrichnyi Chem.Abstr. 1953 47 9945 voir aussi(61)

43- brevet H.Pommer Ger.1025871 ;Chem.Abstr. 1960 54 9799

44- brevet Brit.790823 ;Chem.Abstr. 1958 52 16411

45- G.Saucy,R.Marbet,H.Lindlar et O.Isler Helv.chim.Acta 1959 42 1954; O.Isler,M.Montavon,R.Ruegg et P.Zeller Helv.chim. Acta 1956 39 259

46- G.Tschudi et H.Schinz Helv.chim.Acta 1950 33 1865

47- C.K.Warren et B.C.L.Weedon J.chem.Soc.1958 3972,3986

48- J.M.Conia et A.Le Craz Bull.Soc.Chim. 1960 1937

49- N.J.Hudak et J.Meinwald J.org.Chem. 1961 26 1360

50- J.Bougault Ann.Chim. 1911 22 125

51- E.E.van Tamelen et M.Shamma J.amer.chem.Soc. 1954 76 2315

52- H.H.Appel,C.J.W.Brooks et K.Hoverton J.chem.Soc. 1959 3322

53- I.Alkonyl Ber. 1961 94 2486 (cf.ibid. 1962 95 279)

54- C.Harries et R.Weil Ber. 1904 37 845; A.Brenner,V.Steiner et H.Schinz Helv.chim.Acta 1952 35 1336

55- G.Lardelli,HsK.Krusi,O.Jeger et L.Ruzicka Helv.chim.Acta 1949 32 1817

56- G.Ohloff et G.Schade Ber. 1958 91 2017

57- brevet Henkel and Cº Brit.792486;Chem.Abstr. 1958 52 19957

58- E.Schmitz,ARieche et E.Beyer Ber. 1961 [illegible]

59- W.S.Johnson et H.Posvic J.amer.chem.Soc. 1947 69 1361

60- P.Seifert et H.Schinz Helv.chim.Acta 1951 34 728

61- C.F.Seidel et M.Stoll Helv.chim.Acta 1957 40 1990

62- M.Julia,S.Julia et J.Amaudric Du Chaffaut Bull.Soc.Chim. 1960 1732

63- R.N.Chakravrti J.chem.Soc. 1947 1565

64- A.S.Dreiding et J.A.Hackmann J.amer.chem.Soc. 1956 78 1216

65- M.B.Green et W.J.Hickinbottom J.chem.Soc 1957 3262

66- H.Normant et P.Maitte Bull.Soc.Chim. 1956 951

67- K.Bruckner,K.Irmscher,F.v Werder,K.H.Bork et H.Metz Ber. 1961 94 2897

68- O.Wallach Ann.Chem. 1903 327 124; M.O.Foster J.chem.Soc. 1902 264 ; H.Czerny Ber. 1910 33 2287

69- A.Eschenmoser et A.Frey Helv.chim.Acta 1952 35 1660

70- D.S.Tarbell et F.C.Loveless J.amer.chem.Soc. 1958 80 1963

71- L.Caglioti,H.Naef,D.Arigoni et O.Jeger Helv.chim.Acta 1959 42 2557

72- R.I.Longley et W.S.Emerson J.amer.chem.Soc. 1950 72 3o79

73- R.H.Hall et B.K.Howe J.chem.Soc. 1951 2481

74- K.C.Brannock J.org.Chem.1960 25 258

75- A.T.Blomquist et F.Jaffe J.amer.chem.Soc. 1958 80 3406 ; J.P.Freeman ibid. 1958 80 5954;F.G. Bordwell,C.E.Osborne, et R.D.Chapman ibid. 1959 81 2698

76-M.Delépine et Bonnet C.R.Acad.Sci. 1909 149 39

77- O.Wallach et Schennert Ann.Chem. 1902 324 107;von Auwers ibid. 1920 420 111

78- M.Yanayita et S.Inayama J.org.Chem 1954 19 1724

79- K.Bernhauer et R.Foster J.Prakt.Chemie 1936 147 199

80- A.Vodez et H.Schinz Helv.chim.Acta 1950 33 1313

81- R.Escourou Bull.Soc.Chim.1926 1126

82- E.D.Bergmann et R.Corett J.org.Chem. 1958 23 1507

83- R.A.Boissonnas Helv.chim.Acta 1951 34 874

84- T.Ishimaru Nippon Kazaku Zasshi 1956 77 543,Chem.Abstr. 1958 52 8946

85- M.F.Ansell et S.S.Brown J.chem.Soc. 1957 1788

86- A.H.Milburn et E.V.Truter J.chem.Soc. 1954 3344

87- F.M.Hamer et R.J.Rathbone J.chemSoc. 1945 595

88- a) W.M.Lauer et E.I.Kilburn J.amer.chem.Soc.1947 69 2586
W.J.Croxall et J.O,van Hook ibid. 1950 72 803
W.M.Lauer et N.B.Brodoway ibid. 1953 75 5407
Y.Mazur N.Danieli et F.Sondheimer ibid. 1960 82 5892
H.J.Minnemeyer J.A.Egger J.F.Holland et H.Tieckelman J.org.Chem. 1961 26 4425
b) K.Brack et H.Schinz Helv.chim.Acta 1951 34 2005

89- P.Kurtz,H.Gold et H.Disselnkotter Ann.Chem.1959 624 1

90- C.D.Hurd et M.A.Pollack J.amer.chem.Soc. 1938 60 1905
L.Stein et G.W.Murphy ibid.1952 74 1041
F.W.Schuler et G.W.Murphy ibid. 1950 72 3155

91- A.W.Burgstahler J.amer.chem.Soc. 1960 82 4681

92- K.C.Brannock J.amer.chem.Soc. 1959 81 3379

93- R.F.Welb,AJ.Duke et J.A.Parsons J.chem.Soc 1961 4092

94- S.M.McElvain,H.I.Anthes et S.H.Shapiro J.amer.chem.Soc. 1942 64 2626

95- G.Opitz et H.Mildenberger Ann.Chem. 1961 649 26
G.Opitz ,H.Hellmann,H.Mildenberger et H.Suhr ibid. 36

96- K.CBrannock et R.D.Burpitt J.org.Chem. 1961 26 3576

97- H.Meerwein W.Florian,N.Shon et G.Stopp Ann.Chem.1961 641

98- R.M.Roberts et F.A.Hussein J.amer.chem.Soc. 1960 82 1950

99- R.T.Arnoldet S.Seales Jr. J.amer.chem.Soc. 1949 71 1150
R.T.Arnold,W.E.Pacham et R.M.Dodson ibid. 2439

100- K.C.Brannock,H.S.Pridgen et B.T.Thompson J.org.Chem. 1960 25 1815

101- brevet U.S.Hercules Powder and C° 2501144(1947) ;
Chem.Abstr. 1950 44 5900

102- G.Ohloff Tetrahedron Letters 1960 11 10

103- A.C.Cope et E.M.Hardy J.amer.chem.Soc. 1940 62 441

104- A.C.Cope,K.E.Hoyle et O.Heyl J.amer.chem.Soc. 1941 63 184
D.E.Whyte et A.C.Cope ibid.1943 65 1999;H.Levy et A.C.Cop
ibid.1944 66 1684;A.C.Cope,C.M.Hofman et E.M.Hardy ibid.
1941 63 1852;E.G.Foster,A.C.Cope et F.Daniels ibid.1947
69 1893

105- K.Brack et H.Schinz Helv.chim.Acta 1951 34 2009

106- E.Vogel,K.Hott et K.Gajek Ann.Chem.1961 644 172
E.Vogel ,O.Roos et K.H.Dish Angew.Chem. 1961 73 342
E.Vogel et R.Erb. ibid. 1962 2 76

107- A.Somsekar Rao,A.Paul et S.S.C.Bhattacharyya Tetrehedron
1961 13 319

108- G.Ohloff,H.Farnow,W.Phillips et G.Schade Ann.Chem. 1959 625 206

109- C.A.Grob et P.W.Schiess Helv.chim.Acta 1960 43 1546

110- E.Elkik Bull.Soc.Chim. 1960 972

111- ORGANIC SYNTHESES John Wiley and Sons New-York collective vol.I,p.1

112- R.I.Longley et W.S.Emerson loc.cit.(72);C.W.Smith, D.G.Norton et S.A.Ballard J.amer.chem.Soc.1951 73 5267

113- W.E.Parham et H.E.Holmquist J.amer.chem.Soc.1951 73 913; W.S.Emerson,G.H.Birum et R.I.Longley ibid.1953 75 1312; M.F.Ansell et B.Gadsby J.chem.Soc. 1958 3388; K.Alder,H.Betzing,R.Kuth et H.A.Dortmann Ann.Chem.1959 620 73; K.C.Brannock loc.cit.(74); B.Franck Ber. 1959 92 1001

114- M.F.Shostakovsky,T.M.Ushakova et B.V.Lopatin Chem.Abstr. 1961 55 17528

115- J.Monnin Helv.chim.Acta 1958 41 2112

116- K.Alder,F.H.Flock et W.Zimmermann Ber.1961 94 1860

117- F.Korte,K.H.Buchel et A.Zschocke Ber. 1961 94 1952

118- J.C.Seatin,R.Tondeur,et I.Marion Canad.J.Chem.1958 36 1031

119- G.Buchi et R.E.Manning Tetrahedron Letters 1960 26 5

120- L.H.Sarett Ann.N.Y.Acad.Sc. 1959 82 802;E.Olivetto ibidr.808 J.Fried et A.Borman, Vitamins and Hormones 1958 16 303

121- L.F.Fieser et M.Fieser,STEROIDS,Reinhold Publishing Corp; New-York 1959,p.689-696

122- R.E.Marker et E.Rohrmann J.amer.chem.Soc.1939 61 3592; ibid.1940 62 518;R.E.Marker,R.B.Wagner,P.R.Weshfer, E.L.Wittbecker,D.P.J.Goldsmith et C.H.Ruof J.amer.chem. Soc. 1947 69 2167

123- H.L.Walens et E.Wall J.org.Chem. 1961 26 1245

124- F.Sondheimer et R.Mechoulam J.org.Chem.1959 24 106; R.H.Mazur et G.P.Mueller Chem.Abstr. 1957 51 2070; R.H.Mazur ibid.1957 51 4436 .

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

"LA RÉACTION DE RIEMER ET TIEMANN"

Vu et approuvé

Paris, le 30 Mai 1962

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Marc ZAMANSKY

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean ROCHE

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

"LA RÉACTION DE RIEMER ET TIEMANN"